



**Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Ciências Farmacêuticas**



**Rossana Barreto Barros**

**Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas  
sendo Comercializadas no Município de João Pessoa - PB**

João Pessoa – PB  
2013

**Rossana Barreto Barros**

**Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas  
sendo Comercializadas no Município de João Pessoa - PB**

Monografia apresentada ao curso de  
Farmácia da Universidade Federal da  
Paraíba como requisito para a  
obtenção do grau de Farmacêutico  
Generalista.

Orientador: **Pablo Queiroz Lopes**

João Pessoa – PB  
2013

B277c    Barros, Rossana Barreto.

Controle de qualidade das cápsulas de fluoxetina industrializadas e manipuladas sendo comercializadas no Município de João Pessoa - PB / Rossana Barreto Barros. - - João Pessoa: [s.n.], 2013.

82 f.: il. -

Orientador: Pablo Queiroz Lopes.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Farmácia magistral. 2. Controle qualidade. 3. Físico-químico.
4. Cloridrato de fluoxetina.

BS/CCS/UFPB

CDU: 615.1(043.2)

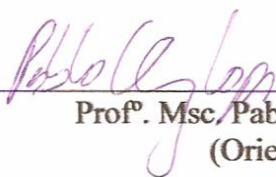
**Rossana Barreto Barros**

**Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas  
Comercializadas no Município de João Pessoa - PB**

Monografia apresentada ao curso de  
Farmácia da Universidade Federal da  
Paraíba como requisito para a  
obtenção do grau de Farmacêutico  
Generalista.

Aprovada em 12 de abril de 2013

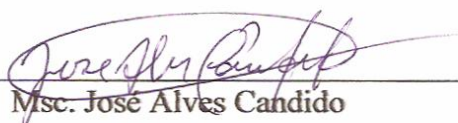
Banca Examinadora:



Prof.<sup>o</sup> Msc. Pablo Queiroz Lopes  
(Orientador)



Prof.<sup>o</sup> Esp. Talita Di Paula Maciel Braga Quirino  
(Membro)



Msc. José Alves Candido  
(Membro)

*Aos meus pais, Cymone Barreto Barros e Rui Carvalho Barros, a  
minha avó Cyrene da Silva Barreto, ao meu irmão Rudson B.  
Barros e ao meu esposo Erick G. Tokuo.  
Dedico.*

## Agradecimentos

Ao professor Pablo Queiroz Lopes, pela confiança e orientação, e pela demonstração de profissionalismo, competência e dedicação.

À minha mãe e meu pai pelos exemplos de vida que sempre me deram, pela paciência, amizade e pela confiança em mim depositada.

À Universidade Federal da Paraíba.

À Coordenação do Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia, seu corpo docente, secretários e funcionários, pela contribuição à minha formação acadêmica.

Aos professores e profissionais componentes da banca examinadora, pela disponibilidade e paciência na tarefa de ler a monografia.

À Bono, Nina, Thycha e Cotoco pela alegria proporcionada durante as horas difíceis na realização deste trabalho.

À Andressa Andrade, Taynara Batista e Madson Moreira pelas verdadeiras amizades construídas durante o curso, contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Erick Tokuo pelo carinho, companheirismo e incentivo durante a construção desse trabalho.

À farmacêutica Eneida de Lourdes da Silva Torres e ao farmacêutico Expedito Madruga pelo apoio profissional e pelo auxílio na realização algumas técnicas deste trabalho.

À diretoria do LIFESA, pela autorização da realização deste trabalho nas instalações do controle de qualidade desta indústria, onde foi realizada a maior parte deste trabalho, e pela disponibilidade de equipamentos e materiais.

*“Nós poderíamos ser muito melhores se não  
quiséssemos ser tão bons”.*

*Sigmund Freud*

## RESUMO

A avaliação da qualidade de formas farmacêuticas sólidas de uso oral, por meio do controle de qualidade, é essencial para que se possam garantir os requisitos básicos de eficácia e segurança do medicamento. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais e especialidades farmacêuticas (referência e similar) comercializadas na cidade de João Pessoa – PB, contendo 20 mg de Fluoxetina. Para tanto, estas formas farmacêuticas foram analisadas em relação ao peso médio, desintegração, dissolução, teor de princípio ativo e uniformidade das doses unitárias. Nestas análises foram empregadas as especificações apresentadas pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição, bem como metodologia especificada na Farmacopéia Americana. Os resultados obtidos evidenciaram que todas as amostras analisadas, tanto as oriundas de farmácia magistral (Farmácia A, B, C e D), como as industrializadas (Referência e Similar) atenderam a todas as especificações contidas na Farmacopéia Brasileira e Farmacopéia Americana, para os ensaios de peso médio e desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução, indicando a eficiência no processo de pesagem e mistura dos pós constituintes da formulação e encapsulação.

**Palavras chave:** Farmácia Magistral; Controle Qualidade Físico-Químico, Cloridrato de Fluoxetina.



## ABSTRACT

Quality evaluation of solid dosage forms for oral use, through the quality control is essential to ensure the basic requirements of efficiency and safety of the drug. The aim of this study was to evaluate the quality of compounded capsules in pharmacies and pharmaceutical specialties (and similar reference) marketed in the city of João Pessoa - PB, containing 20 mg of fluoxetine. Therefore, these dosage forms were analyzed in relation to weight, disintegration, dissolution, content uniformity of the active and unit doses. In these analyzes, we used the specifications of Brazilian Pharmacopoeia 4<sup>th</sup> edition, as well as the methodology specified in United States Pharmacopoeia. The results showed that all samples analyzed, both those from teaching pharmacy (Pharmacy A, B, C and D), as well as the industrialized (and Similar Reference) met all the specifications of Brazilian Pharmacopoeia and United States Pharmacopoeia, for testing weight and disintegration medium, assay, content uniformity and dissolution, indicating efficiency in processes of weighing and mixing powders of the constituents of formulation and encapsulation.

**Keywords:** Magistral Pharmacy; Quality Control of Chemical Physics, Fluoxetine Hydrochloride.

## LISTA DE SIGLAS

5HT	5- Hidroxitriptamina
ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
ANFARMAG	Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPM	Boas Práticas de Manipulação
BPMF	Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica
FDA	Food And Drug Administration
DPR	Desvio Padrão Relativo
IMAO	Inibidor da Monoamina Oxidase
ISRS ou SSRI	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
MAO	Monoamina Oxidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
SCB -	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SNC	Sistema Nervoso Central
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UV/VIS	Ultravioleta-Visível

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01- Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas ...	23
Tabela 02- Peso Médio das Amostras.....	40
Tabela 03- Tempo de desintegração das Amostras.....	45
Tabela 04- Resultados obtidos na Construção da Curva de Calibração utilizando HCl como solvente.....	46
Tabela 05- Resultados obtidos na Construção da Curva de Calibração utilizando água como solvente.....	47
Tabela 06- Doseamento do teor de Fluoxetina .....	49
Tabela 07- Uniformidade de conteúdo das formulações .....	51
Tabela 08- Resultados dos testes de dissolução.....	52

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Encapsuladora Manual .....	21
Figura 02 – Desintegrador .....	23
Figura 03 – Dissolutor .....	25
Figura 04 – Equipamento de Espectrofotômetro .....	26
Figura 05 – Estrutura Química do Cloridrato de Fluoxetina .....	27
Figura 06 – Diluições presentes na curva de calibração .....	36
Figura 07 – Amostras magistrais e industriais .....	39
Figura 08 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia A .....	42
Figura 09 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia B .....	42
Figura 10 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia C .....	43
Figura 11 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia D .....	43
Figura 12 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas do Medicamento Similar .....	44
Figura 13 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas do Medicamento de Referência ....	44
Figura 14 - Gráfico referente à Curva de Calibração utilizando HCl 0,1M como solvente.....	47
Figura 14 - Gráfico referente à Curva de Calibração utilizando água como solvente .....	48

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Fundamentação Teórica.....	15
2.1 Farmácias Magistrais.....	15
2.2 Controle de Qualidade na Farmácia Magistral.....	17
2.3 Manipulação de Cápsulas e Controle de Qualidade das Cápsulas Duras .....	20
2.3.1 Peso Médio.....	22
2.3.2 Desintegração .....	23
2.3.3 Dissolução .....	24
2.3.4 Uniformidade de Doses Unitárias .....	25
2.3.5 Identificação por Espectrofotometria Ultravioleta-Visível .....	26
2.4 Fluoxetina .....	27
2.4.1 Farmacodinâmica .....	28
2.4.2 Farmacocinética .....	29
2.4.3 Indicação .....	29
2.4.4 Contra-Indicação .....	30
2.4.5 Interações Medicamentosas.....	30
2.4.6 Efeitos Adversos.....	30
3. Objetivos.....	31
1.1 Geral.....	31
1.2 Específicos.....	31
4. Material e Métodos .....	32
4.1 Equipamentos .....	32
4.2 Material .....	32
4.3 Amostras e Reagentes .....	32
4.4 Metodologia .....	33
4.4.1 Seleção das Farmácias e Aquisição das Amostras .....	33
4.4.2 Determinação de Peso Médio.....	33
4.4.3 Teste de Desintegração .....	34
4.4.4 Preparo das Soluções-Padrão de Fluoxetina .....	34
4.4.5 Curva de Calibração.....	35
4.4.6 Doseamento.....	36
4.4.7 Uniformidade de Conteúdo .....	37
4.4.8. Teste de Dissolução .....	38
5. Resultados e Discussão.....	39
5.1 Aquisição das Amostras .....	39
5.2 Determinação de Peso Médio .....	40
5.3 Desintegração .....	45
5.4 Curva de Calibração .....	46
5.5 Doseamento .....	48
5.6 Uniformidade de Conteúdo .....	50
5.7 Dissolução .....	51

6. Conclusão .....	53
Referências.....	55
Anexo A- Tabelas dos Pesos Médios das Amostras .....	60
Anexo B- Dados dos Doseamentos.....	66
Anexo C- Dados das Uniformidades de Doses unitárias .....	72
Anexo D- Dados das Dissoluções .....	75

## 1. Introdução

O preparo de medicamentos em farmácias tem sido tema constante de discussões entre profissionais da área de saúde com a participação de Autoridades Sanitárias das diversas esferas do governo (federal, estadual e municipal) e instituições acadêmicas, com o objetivo de buscar soluções que permitam regular a prática profissional e proteger a saúde pública. Discutem-se aspectos relacionados a risco, competência técnica, ética, relevância, acesso e preço, sob o enfoque custo/benefício da utilização de medicamentos manipulados como opção ao industrializado.

As Farmácias Magistrais ou Farmácias de Manipulação adquiriram, ao longo dos anos, um papel fundamental cada vez mais presente na saúde da sociedade brasileira, devido ao fato de proporcionarem o acesso às fórmulas oficiais e personalizadas como alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos adequados.

No final da década de 90, o setor magistral apresentou um rápido crescimento, adotando uma importância cada vez maior dentro do mercado de medicamentos nacional. Entre 1998 e 2002, o número de farmácias magistrais passou de 2.100 para 5.200 em todo o Brasil (ANVISA, 2005). O motivo para este crescimento provavelmente está relacionado à vantagem da terapêutica personalizada a qual permite a adequação de doses, associação de fármacos e escolha da forma farmacêutica mais adequada ao paciente. Além disso, através da manipulação é possível preparar medicamentos órfãos, inclusive aqueles retirados do mercado pela indústria farmacêutica por razões econômicas ou outras, viabilizando também outros usos para medicamentos tradicionais. (BRANDÃO & FERREIRA, 2006,)

O aumento do número de farmácias de manipulação ocorrido a partir de 1998 levou as autoridades sanitárias a se preocuparem com a qualidade dos medicamentos manipulados e com a segurança dos seus consumidores.

Diante desta preocupação, e nos últimos 12 anos, várias normas e regulamentos foram promulgados visando à implementação e o cumprimento das Boas Práticas de Manipulação, que iniciou com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 33, de 19 de abril de 2000, que aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus Anexos (BRASIL, 2000), sendo, seis anos após, substituída pela RDC 214 (Brasil, 2006) e posteriormente pela RDC 67 (BRASIL,

2007), esta última foi complementada pelas RDC 87 (BRASIL, 2008) e RDC 21 (BRASIL, 2009) e juntas representam a legislação em vigor no país.

Para garantir a qualidade dos produtos manipulados é necessário que as farmácias magistrais cumpram as determinações propostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Apesar das vantagens do medicamento manipulado, a farmácia magistral ainda encontra alguns obstáculos para a estabilidade no mercado, dentre eles podemos citar a falta da credibilidade junto à classe médica, órgãos sanitários e sociedade decorrente de desvios na qualidade de alguns medicamentos manipulados. Parte deste descrédito no medicamento manipulado deve-se também à suposição de que o mesmo não seguiria os mesmos critérios rígidos de controle de qualidade do medicamento industrializado e consequentemente não teria a mesma eficácia e segurança.

A Fluoxetina é um fármaco antidepressivo da categoria de inibidores da captação de monoaminas, mais especificamente um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Entre os fármacos de sua classificação é o de meia-vida plasmática mais prolongada (24-96 horas). Os SSRI é o grupo de antidepressivos mais comumente prescrito (RANG, et al, 2007). São indicados terapeuticamente em uma variedade de distúrbios psiquiátricos assim como na depressão, incluindo distúrbios da ansiedade, ataques de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo.

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2001), cerca de 340 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de uma doença chamada depressão, considerada o mais comum dos distúrbios afetivos. Destes, aproximadamente 10 milhões são brasileiros.

A grande incidência da depressão levou ao aumento no consumo de Fluoxetina, que tem como medicamento de referência o Prozac®, e diante o alto consumo deste fármaco e do elevado custo de sua forma industrializada, as farmácias de manipulação vêm ocupando um grande espaço em sua comercialização, assim como de outros medicamentos, ocasionando um crescimento de 72% do setor nos últimos cinco anos, respondendo por 9% de todo o mercado de medicamentos brasileiros (CABRAL FILHO, 2012).



Como as cápsulas magistrais contendo Fluoxetina são amplamente usadas por pacientes depressivos, esta forma farmacêutica deve apresentar qualidade e segurança, dentro dos parâmetros indicados nas Farmacopéias.

Embora as farmácias magistrais sejam regulamentadas e fiscalizadas, ainda há descrédito quanto à qualidade do medicamento manipulado, uma vez que estudos passados demonstram que há falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (MENEZHINI & ADAMS, 2007; PISSATO et al, 2006; MARCATTO et al, 2005; CAIAFFA et al, 2002).

Assim, este trabalho propõe avaliar a qualidade de cápsulas manipuladas de Fluoxetina, provenientes de quatro diferentes farmácias magistrais da cidade de João Pessoa, e realizar a comparação de diversos aspectos com os medicamentos de referência (Prozac®) e similar deste fármaco.

## **2. Fundamentação Teórica**

### **2.1 Farmácias Magistrais**

A manipulação de formas farmacêuticas tem sido parte integrante da profissão farmacêutica desde a antiguidade, e nessa trajetória, houve épocas, especialmente o período compreendido entre os anos de 1832 e 1930, de perfeita convivência entre os médicos que prescreviam e os farmacêuticos que aviavam as fórmulas magistrais (THOMAZ, 2001).

Porém, a partir do surgimento e crescimento da Indústria Farmacêutica, ao longo das décadas de 30, 40 e 50, observou-se o declínio dessa atividade (THOMPSON, 2006).

Nesta época observou-se o crescimento das drogarias que inicialmente atuavam no mercado atacadista, comprando das indústrias e distribuindo para as farmácias, e posteriormente montando suas próprias farmácias (filiais), o que lhes permitia comercializar os medicamentos com preços mais baixos, gerando uma concorrência desleal e provocando a falência e o fechamento de muitas farmácias. Este fato fez com que alguns farmacêuticos vendessem seus estabelecimentos para auxiliares ou para pessoas de sua confiança. (THOMAZ, 2001).

Com a fabricação dos medicamentos em grande escala e a expansão da indústria de medicamentos, as farmácias com manipulação começaram a sair de cena. O Brasil, que antes dependia das fórmulas magistrais, experimentou, em meados dos anos 60, com a industrialização acelerada do setor, a quase extinção da categoria profissional farmacêutica. Chegou-se a discutir a suspensão dos cursos de graduação em farmácia devido à falta de alunos interessados em seguir essa carreira (THOMPSON, 2006).

Com a decadência contínua da atividade de manipulação, os laboratórios montados nas farmácias das grandes cidades se tornaram cada vez mais ociosos. Apenas no interior do país ainda havia farmácias predominantemente de manipulação. Em contrapartida as Drogarias investiam cada vez mais em campanhas publicitárias promovendo o medicamento industrializado e atribuindo a ele a solução para todos os problemas. A redução do mercado de trabalho para o profissional farmacêutico e a crise nas instituições de ensino de Farmácia também foram reflexos do panorama dessa época (THOMAZ, 2001).

Com a Lei Federal nº 5991, de 17 de dezembro de 1973, criou-se a definição jurídica do termo “drogarias” e com a promulgação desta lei, as drogarias passaram a apenas revender os medicamentos industrializados em suas embalagens originais e as farmácias além de poder exercer esta atividade deveriam possuir obrigatoriamente um laboratório para manipulação de fórmulas magistrais.

Essa situação perdurou até o início da década de 80, quando os profissionais farmacêuticos passaram a ter a preocupação em resgatar o seu papel na sociedade com relação às necessidades terapêuticas individuais do paciente, já que isto não é possível, em muitos casos, com a utilização dos produtos farmacêuticos industrializados devido às limitações impostas pela produção em larga escala e pelas exigências do mercado (THOMPSON, 2006). Como resultado, ressurgiu a farmácia, agora denominada mais comumente como “Farmácia de Manipulação”.

Foi somente no início dos anos 80 que a atividade de manipulação tomou fôlego, principalmente voltada para a manipulação de formulações dermatológicas, não disponíveis no mercado. Ocorrendo entre as décadas de 80 e 90 o aumento do número de farmácias de manipulação.

Além do fato da indústria farmacêutica não suprir determinados medicamentos, pode-se destacar alguns fatores para o crescimento do setor magistral, tais como: a profissionalização e a mobilização do setor, com destaque para as ações promovidas pela ANFARMAG, o aparecimento de novas tecnologias, o surgimento de equipamentos, materiais e utensílios adaptados à produção de manipulação e o aparecimento de importador-distribuidores para fornecer ao mercado magistral, matérias-primas que pudessem ser comercializadas nas quantidades compatíveis com as necessidades das farmácias.

Durante a década de 90 foram fortes as pressões para que as farmácias deixassem de manipular, mas o seguimento conquistou espaço quando venceu a batalha para a manipulação de medicamentos controlados, incluindo os anorexígenos, obtendo por meio de liminar, a revogação de Portarias que proibiam a manipulação de substâncias que atuavam no sistema nervoso central (ANFARMAG, 2012).

A partir da década de 90 o setor magistral cresceu de maneira intensa, porém de forma desnivelada. Entre 1998 e 2002 houve um aumento de 2.100 para 5.200 farmácias com

manipulação em funcionamento no Brasil, com um aumento de 8.710 para 14.560 postos de trabalho para farmacêuticos especialistas (ANVISA, 2005, BRASIL, 2005a).

O retorno da manipulação revalorizou o profissional farmacêutico, reaproximando-o de seu verdadeiro perfil enquanto profissional do medicamento e atualmente o setor magistral é um importante segmento de mercado gerador de oportunidades para o profissional farmacêutico. Na farmácia magistral, este profissional encontra condições favoráveis não só para sua ascendência sócio-econômica, como também para a completa realização profissional, podendo exercer plenamente uma diversidade de atividades inerentes ao âmbito da profissão farmacêutica (BRANDÃO & FERREIRA, 2006).

Em João Pessoa, o crescimento do número de farmácias magistrais ocorreu no início século 21, onde atualmente são encontrados cerca de 30 estabelecimentos de farmácias magistrais.

## **2.2 Controle de Qualidade na Farmácia Magistral**

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2007), controle de qualidade é um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas.

Os conceitos relacionados ao termo qualidade tiveram sua origem associada às atividades de controle de qualidade definida de diversas formas. Dentre elas podemos citar: a adequação ao objetivo ou ao uso; a totalidade de formas e características de um produto ou serviço que tem em sua atribuição satisfazer necessidades estabelecidas ou implícitas, o grau de conformidade com as especificações; a satisfação do cliente; o grau de adequação de um item ou serviço à finalidade a que se destina.

Dentro do conceito de qualidade de medicamentos, devem ser considerados os seguintes parâmetros: conteúdo do princípio ativo dentro dos limites experimentais, uniformidade de conteúdo em cada dose, ausência de contaminantes, incluindo a contaminação cruzada com outros fármacos, manutenção da potência, eficácia terapêutica e aspecto até o

momento do uso e liberação do fármaco de forma a propiciar a máxima disponibilidade biológica (SANTORO, 1988).

A regulamentação da prática da manipulação de medicamentos em Farmácias era, até final da década de 90, norteadada pela Lei Federal nº. 5991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e pela Portaria SVS/MS nº. 272, de 08 de abril de 1998, direcionada a farmácias especializadas em preparação de Nutrição Parenteral.

No ano de 2000, foi publicada a Resolução-RDC nº. 33, de 19 de abril de 2000, que aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus Anexos, pela ANVISA, que obriga as farmácias a cumprirem com os requisitos mínimos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e ou homeopáticas, e de outros produtos de interesse da saúde, isto é, foram instituídas as Boas Práticas de Manipulação em farmácias (BRASIL, 2000).

A partir de então, os estabelecimentos que atendessem às exigências desta resolução, passariam a ter condições de realizar suas atividades em instalações melhor equipadas, com adequações que vão do tipo de revestimento utilizado em paredes e piso, à implantação de treinamento de funcionários com relação a normas de higiene, paramentação e conduta, até à existência de um programa de manutenção preventiva dos equipamentos utilizados na manipulação propriamente dita. Enfim, as farmácias teriam condições mais adequadas para a preparação de medicamentos com qualidade melhor assegurada (BRASIL, 2000).

Entre os anos de 2000 e 2005 ocorreram acidentes relacionados à manipulação de fórmulas que continham substâncias de baixo índice terapêutico, como o caso de Emanuel, um menino de 12 anos, que morreu em Brasília, em 2003, um dia após dar entrada no centro de tratamento intensivo (CTI) com sinais de intoxicação. A criança fazia tratamento com clonidina e o laudo da Fundação Osvaldo Cruz atestou erro na manipulação: as cápsulas apresentavam 100 vezes mais clonidina do que o prescrito pelo médico, além de estar sendo administrado com finalidade terapêutica diferente daquela descrita em seu registro (SES-DF, 2012).

A grande demanda das formas farmacêuticas sólidas e o risco de acidentes quando consumidas fora de conformidade, fez aumentar a preocupação, por parte das autoridades sanitárias, quanto ao cumprimento às boas práticas na manipulação, em especial das cápsulas gelatinosas duras, e tornou obrigatório definir, validar e documentar os procedimentos para padronizar todo o processo, assim como o treinamento dos manipuladores.

Considerando o fato dos acidentes ocorridos entre 2000 e 2005 terem em comum a manipulação de formulações contendo substâncias de baixa dosagem, foi publicada a RDC 354/2003, que estabeleceu critérios adicionais de Boas Práticas de Manipulação para produtos farmacêuticos que contivessem substâncias de baixo índice terapêutico, em todas as formas farmacêuticas de uso interno. Apenas as farmácias que atendessem aos novos requisitos receberiam, após inspeção da Vigilância Sanitária, a licença especial para manipular cápsulas contendo tais substâncias (BRASIL, 2003).

No entanto, alguns ajustes ainda se faziam imprescindíveis e, em abril de 2005, foi editada a Consulta Pública nº 31 que objetivou a revisão dos procedimentos de boas práticas, principalmente no que se referia à manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico, de medicamentos estéreis, de substâncias altamente sensibilizantes, de prescrições de medicamentos com indicações terapêuticas não registradas pela ANVISA, além da qualificação de matérias-primas e de fornecedores, e à garantia da qualidade de medicamentos (BRASIL, 2005a). Essas novas considerações foram discutidas e posteriormente aprovadas e publicadas na RDC nº 214, em 12 de dezembro de 29 de 2006 (BRASIL, 2006), que posteriormente foi substituída pela RDC nº 67 (BRASIL, 2007), esta última foi complementada pela RDC nº 87 (BRASIL, 2008) e RDC 21 (BRASIL, 2009) e juntas representam a legislação em vigor no país.

Nesta nova resolução, a farmácia é classificada em 06 (seis) grupos de atividades, que são estabelecidos conforme a complexidade do processo de manipulação e das características dos insumos utilizados, para fins de atendimento aos critérios de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF).

É evidente o maior rigor, por parte desta normativa, com as diferentes etapas que envolvem o processo de manipulação, principalmente com relação ao monitoramento do

processo magistral das formas farmacêuticas sólidas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármacos em quantidade igual ou inferior a 25mg.

Segundo a RDC nº 67/2007, no controle de qualidade do produto acabado de preparações sólidas devem ser realizados, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio (com desvio padrão e o coeficiente de variação) de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA. Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação. Para o monitoramento do processo magistral do produto acabado de preparações sólidas e cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a cinco miligramas. As análises devem ser realizadas a em laboratório analítico, próprio ou terceirizado (preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde - REBLAS) (BRASIL, 2007). A farmácia deve realizar a análise de no mínimo uma fórmula a cada dois meses (BRASIL, 2008)

O controle de qualidade é uma ferramenta fundamental para a produção de um medicamento que apresente características farmacopéicas e que vise garantir sua utilização com segurança e eficácia (GOMES et al., 2005).

### **2.3 Manipulação de Cápsulas e Controle de Qualidade das Cápsulas Duras**

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais uma ou mais substâncias medicinais e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno invólucro ou receptáculo, em geral preparado á base de gelatina. Quase sempre é deglutida pelo paciente, para a otimização do medicamento nelas contido. A gelatina é solúvel em água quente, e no líquido gástrico morno, e rapidamente libera o seu conteúdo. A gelatina, sendo uma proteína, é digerida e absorvida (ANSEL et al 2000).

Dentre as vantagens da manipulação de cápsulas inclui-se a proteção do fármaco contra agentes externos como pó, ar e luz; elevada resistência física e mascaramento de características organolépticas desagradáveis dos fármacos.

As cápsulas podem ser moles ou duras. As moles são formadas por uma única peça, de diversos formatos, sendo os mais comuns, ovóides ou esféricas, que contém substâncias de natureza oleosa ou dispersões líquidas. Sua preparação não é viável em farmácias de manipulação. Na farmácia magistral, é mais frequente o emprego de cápsulas de gelatina duras (LE HIR, 1995; VILA-JATO, 1997).

As cápsulas duras representam a forma farmacêutica sólida mais amplamente produzida pelas farmácias magistrais. (FERREIRA, 2002). As cápsulas gelatinosas duras consistem de duas partes: a base ou corpo, mais comprida e com menor diâmetro, a qual atua como receptáculo para o medicamento; e a tampa, mais curta e com diâmetro ligeiramente maior. A tampa desliza sobre parte do corpo, fechando-o hermeticamente. A produção das cápsulas duras é feita em escala industrial. A farmácia de manipulação adquire as cápsulas vazias, e encapsula as substâncias ativas mediante prescrição médica (ALLEN, 2000).

O processo de manipulação das cápsulas duras é iniciado pela pesagem do fármaco e ajuste da densidade aparente a fim de que o volume contido em uma cápsula corresponda exatamente ao peso da substância ativa considerada. Esta equivalência pode ser conseguida pela adição e mistura de um ou mais excipientes. É necessário que a mistura dos fármacos com os excipientes seja homogênea, para garantir a uniformidade de dosagem.

Para a encapsulação da mistura de fármaco(s) e excipiente(s) utilizam-se equipamentos manuais, as encapsuladoras (Figura 01). Estas em geral são constituídas por uma placa perfurada, na qual se colocam os corpos dos invólucros. As bordas destes coincidem exatamente com o nível superior da placa. O enchimento é feito por nivelamento. Ao concluir a etapa de enchimento, diferentes sistemas que variam de um aparato a outro, permitem que se elevem ligeiramente os corpos preenchidos, e posteriormente procede-se com o encaixe das tampas. Após o enchimento e encaixe das tampas, é realizada uma etapa de limpeza, pois durante enchimento partículas de pó podem se aderir às paredes externas das cápsulas.

FIGURA 01- Encapsuladora Manual



Fonte: Produzida pela autora.



Para o controle de qualidade desta forma farmacêutica, os requerimentos exigidos pelas farmacopéias precisam ser cumpridos, os quais incluem as monografias dos produtos formulados em cápsulas e estas estabelecem limites mínimos de aceitabilidade nos ensaios requeridos para garantir a qualidade do produto acabado.

Para a forma farmacêutica cápsula, os testes que garantem a qualidade da mesma são: peso médio, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução e teor, uma vez que a não conformidade de qualquer um destes parâmetros prejudica a biodisponibilidade dos princípios ativos (BRASIL, 2010).

### 2.3.1 Peso Médio

Segundo a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010) a determinação do Peso Médio das cápsulas é realizado através do método destrutivo, pela diferença de peso, individualmente, de 20 unidades de cápsulas cheias e vazias. Com os valores obtidos, determina-se estatisticamente o peso médio do conteúdo, o desvio padrão e o coeficiente de variação.

Atualmente, com a publicação do Segundo Formulário Nacional (2012), o peso médio, realizado nas farmácias magistrais, é efetivado empregando ensaio não destrutivo, onde três parâmetros devem ser determinados para análise do produto: *Peso Médio das cápsulas manipuladas (P Médio)*, *Desvio padrão relativo (DPR)* e *Variação do conteúdo teórico (%)*.

No contexto do Segundo Formulário Nacional (2012), o peso médio é a média aritmética do peso de dez unidades de cápsulas manipuladas, em gramas. Quando a quantidade de cápsulas manipuladas para atendimento da prescrição for inferior a dez unidades, as determinações devem ser realizadas pesando-se, individualmente, todas as unidades. (BRASIL, 2012). Os limites de variação tolerados para o Peso Médio das cápsulas manipuladas (PMédio) são apresentados na **Tabela 1**.

**TABELA 1** - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas (BRASIL, 2010).

Forma Farmacêutica	Peso Médio	Limites de Variação
<b>Cápsulas duras</b>	até 300 mg	$\pm 10,0\%$
	300 mg ou mais	$\pm 7,5\%$

### 2.3.2 Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica, desintegrador (Figura 02), e sob condições experimentais descritas em cada monografia de cada forma medicamentosa (BRASIL, 2010). Este ensaio é aplicado às formas sólidas como cápsulas e comprimidos e relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica.

FIGURA 02- Desintegrador Nova Ética, modelo 301-AC



Fonte: Produzida pela autora.

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (BRASIL, 2010).

### **2.3.3 Dissolução**

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo (BRASIL, 2010).

O teste tem como finalidade demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (BRASIL, 2010).

Do ponto de vista da Vigilância Sanitária este ensaio, que atende ao binômio eficácia e segurança, é importante por permitir verificar a correlação da quantidade de substância ativa liberada e dissolvida no meio próprio, portanto a quantidade que está disponível para a absorção em função do tempo (BRANDÃO, 2006).

Existem três categorias de ensaio de dissolução para medicamentos de liberação imediata, os quais permitem avaliar e comparar à cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto (farmacopeico); ensaio de dissolução de dois pontos e perfil de dissolução (SERRA & STORPIRTIS, 2007).

O ensaio deve ser rotineiro conduzido por procedimento e aparelhagem (Figura 03) consoante com as exigências das farmacopéias, utilizando seis comprimidos ou cápsulas simultaneamente. Estas matrizes são adicionadas individualmente a seis recipientes (cubas de dissolução), utilizando o aparato correspondente à forma farmacêutica e contendo um volume medido do meio de dissolução, especificado na monografia do produto, a 37C° e convenientemente desgaseificado. No momento da adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, com velocidade pré-fixada e durante o intervalo de tempo especificado na monografia correspondente. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba de

dissolução ao final do tempo especificado, ou em intervalos regulares menores, no caso de se desejar traçar o perfil de dissolução do produto. Após a filtração da alíquota fazem-se diluições, caso necessário, e a concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de detecção adequada.

FIGURA 03- Aparelho Dissolutor Hanson Research, modelo SR6.



Fonte: Produzida pela autora.

O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida em um determinado intervalo de tempo, especificado na monografia do produto. (BRASIL, 2010).

A solubilidade de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica, para a maioria dos medicamentos administrados por via oral, justificando-se assim, a importância e necessidade dos estudos de dissolução.

### **2.3.4 Uniformidade de Doses Unitárias**

Este ensaio é importante, uma vez que a dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Garantir a dose unitária dos fármacos através das análises de teor e de uniformidade de conteúdo assegura a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada no organismo.

O método de *Uniformidade de Conteúdo* para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. O método de *Uniformidade de Conteúdo* pode ser aplicado em todos os casos (BRASIL, 2010).

### 2.3.5 Identificação por Espectrofotometria Ultravioleta-Visível

A espectrofotometria na luz ultravioleta e na luz visível constituem métodos analíticos mais usados nas determinações analíticas em diversas áreas. São aplicadas para determinações de compostos orgânicos e inorgânicos, como, por exemplo, na identificação do princípio ativo de medicamentos.

Para a caracterização utilizando a espectrofotometria UV/ VIS, utiliza-se o Espectrofotômetro UV/VIS (Figura 03) e o fármaco é dissolvido utilizando solvente apropriado. Muitos solventes podem ser utilizados tais como: água, álcoois, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas. Deve-se observar para que os solventes não absorvam na região espectral que está sendo utilizada (BRASIL, 2010).

FIGURA 04- Equipamento Espectrofotômetro UV/VIS SECOMAN, Anthelie Light.



Fonte: Produzida pela autora.

Quando se usa a espectrofotometria como processo de medida, basicamente estão sendo empregadas as propriedades dos átomos e moléculas de absorver e emitir energia em uma das muitas áreas do espectro.

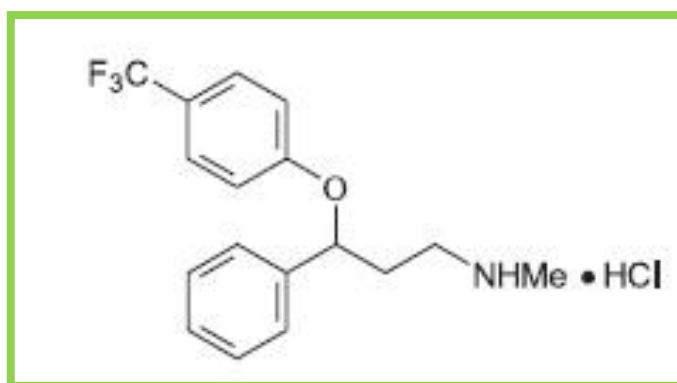
Os espectros ultravioleta e visível de uma substância geralmente não têm um grau de seletividade tão alto como o do espectro infravermelho. Contudo, para muitas substâncias como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os espectros constituem um meio útil de identificação do analito de interesse (HARRIS, 2001; SKOOG et al., 2002; BRASIL, 1988).

## 2.4 Fluoxetina

A Fluoxetina é derivada da feniltrifluortoliloxipropilamina e usada na forma de Cloridrato (KOROLKOVAS, 2009).

O Cloridrato de Fluoxetina ou Cloridrato de N-metil-γ-[4-(trifluorometil)fenoxi]-benzenopropanamina (Figura 05). Foi lançada nos EUA em 1985 como fármaco antidepressivo da categoria de inibidores da captação de monoaminas, mais especificamente um inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

FIGURA 05 - Estrutura química do Cloridrato de Fluoxetina



Fonte: <http://www.tocris.com/>

Esta nova classe de antidepressivos causou uma revolução no tratamento de casos de depressão, por sua maior tolerabilidade em relação aos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (HORIMOTO et al, 2005).

Os ISRS são o grupo de antidepressivos mais comumente prescritos. São tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da MAO para tratar a depressão de grau moderado, mas provavelmente são menos eficazes para tratar depressão intensa (RANG et al., 2007).

Além de mostrar seletividade com respeito à captura de 5-HT em relação a noradrenalina (norepinefrina), têm menos probabilidade que os ADTs de causar efeitos colaterais anticolinérgicos e menos perigoso em superdosagem (RANG et al, 2007).

O Cloridrato de Fluoxetina é um pó cristalino branco ou quase branco, com uma solubilidade de 14 mg/mL em água. Seu peso molecular é de 345,79 (FDA, 2013).

No sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) proposta por AMIDON (1995), o Cloridrato de Fluoxetina possui alta solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal, sendo assim classificada na Classe I.

Este fármaco possui como medicamento de referência o Prozac®, e encontra-se disponível no mercado nas formas farmacêuticas de cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos e solução oral, além das cápsulas manipuladas.

#### **2.4.1 Farmacodinâmica**

A Fluoxetina é um inibidor seletivo da captação da serotonina no nível do córtex cerebral, neurônios serotoninérgicos e das plaquetas. Além disso, não inibe a captação de outros neurotransmissores e não tem afinidade pelos receptores adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos, H1-histamínicos, serotoninínicos ou dopamínicos.

Este fármaco inibe a recaptação da serotonina no terminal pré-sináptico, que é o principal processo pelo qual a neurotransmissão de 5-HT é terminada.

Desta forma, a Fluoxetina bloqueia a bomba de recaptação do 5-HT, presente no neurônio pré-sináptico, resultando no aumento do nível de serotonina disponível para se ligar ao receptor pós-sináptico. O aumento da disponibilidade de serotonina sináptica estimula um grande número de receptores pós-sinápticos, os subtipos de receptores 5-HT, bem como receptores de terminais pré-sinápticos e somatodendrítico que regulam a atividade de

neurônios serotoninérgicos e liberação de serotonina (BRUNTON et al, 2011)

#### **2.4.2. Farmacocinética**

A Fluoxetina é absorvida rapidamente no trato gastrointestinal e amplamente distribuída pelo organismo, liga-se extensivamente (94,5%) a proteínas. Atingindo as concentrações plasmáticas máximas em 6 a 8 horas. É excretada principalmente pela urina (80%), sobretudo na forma de metabólitos (livres ou conjugados) e pequenas porções (15%) aparecem nas fezes (KOROLKOVAS, 2009).

Sofre extensa biotransformação hepática a norfluoxetina (cuja potência e seletividade como bloqueador da recaptação da serotonina são equivalentes às da Fluoxetina) e outros metabólitos não identificados (KOROLKOVAS, 2009).

Segundo Sadock, et al (2007), as diferenças mais significativas entre os ISRS estão em suas meia-vidas no soro. A Fluoxetina tem meia-vida mais longa 4 a 6 dias; e seu metabólito ativo norfluoxetina tem uma meia-vida de 7 a 9 dias. Esta longa meia-vida parece proteger contra os efeitos adversos, em caso de retirada do medicamento (ROSSI et al., 2004).

A Fluoxetina é metabolizada pela CYP2D6, podendo interferir no metabolismo de outros medicamentos que também sejam metabolizados por esta enzima (KAPLAN et al., 2007).

#### **2.4.3. Indicações**

A Fluoxetina é indicada no tratamento da depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, desordem pré-menstrual e bulimia nervosa (KOROLKOVAS, 2009). Também pode ser indicada em casos de obesidade por ajudar a promover redução de peso (MANCINI & HALPERN 2002)



#### **2.4.4. Contra-indicações**

É contra-indicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade a Fluoxetina (KOROKOLVAS, 2009).

#### **2.4.5. Interação Medicamentosa**

A Fluoxetina pode prolongar a meia vida do Diazepam. Álcool e outros depressores do SNC podem potencializar os seus efeitos.

Inibidores da MAO podem acarretar crises hipertensivas, devendo-se conservar um intervalo de pelo menos, cinco semanas entre a suspensão da Fluoxetina e o início do tratamento com IMAO. (KOROLKOVAS, 2009). A Fluoxetina pode lentificar o metabolismo da carbamazepina, de agentes antineoplásicos, do diazepam e da fenitoína.

#### **2.4.6. Efeitos adversos**

Os efeitos colaterais comuns são náuseas, anorexia, insônia, perda da libido e falência do orgasmo (anorgasmia) (RANG et al, 2007).

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina, equivalente a 20mg de Fluoxetina, provenientes de 04 farmácias magistrais selecionadas em João Pessoa, e realizar a comparação de diversos aspectos com os medicamentos de referência (Prozac®) e similar deste fármaco.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Estabelecer o a uniformidade de peso entre as cápsulas manipuladas para cada farmácia magistral e das especialidades farmacêuticas.
- Verificar se as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado na monografia farmacopeica.
- Avaliar a uniformidade de conteúdo, a fim de verificar a distribuição do princípio ativo entre as diversas unidades que compõem o lote, permitindo as conclusões sobre a homogeneidade, através da técnica de leitura de absorbância no UV/Visível.
- Determinar a quantidade de princípio ativo, em relação percentual à da quantidade declarada no rótulo do produto manipulado, que é liberado no meio de dissolução e dentro do período de tempo especificado na monografia farmacopeica e através da técnica de leitura de absorbância no UV/Visível.

## 4. Material e Método

### 4.1 Equipamentos

- Balança Analítica, Gehaka, modelo AG200;
- Dissolutor, Hanson Research, modelo SR6;
- Desintegrador, Nova Ética, modelo 301-AC;
- Espectrofotômetro UV/VIS, SECOMAN, modelo Anthelie Light;
- Agitador Magnético, Nova Ética;
- Termômetro digital;
- Bomba a vácuo;
- Ultrassom, UNIQUE, modelo MaxiClean 1400.

### 4.2 Material

- Membranas de acetato de celulose (Millipore®) 45µm;
- Seringas de 10 mL;
- Balões volumétricos de 10, 20, 25, 50 e 100mL;
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 5, 10mL;
- Pipeta automática;
- Ponteiras.

### 4.3 Amostras e Reagentes

- Amostras provenientes de quatro diferentes farmácias (A, B, C e D), medicamento Referência (Prozac® Fabricante: Eli Lilly, Lote:C085582, Validade: 08/2014) e similar (Prozen® Fabricante: Teuto, Lote:7286004, Validade: 02/2014);
- Ácido Clorídrico (Fmaia, Lote: 40847, Fabricação: 03/2011 e: Validade: 03/2014);
- Cloridrato de Fluoxetina padrão secundário (Fornecedor: Pharma Nostra, Lote: 1290911, Fabricação: 09/2011, Validade: 08/2016).

## 4.4 Metodologia

O estudo foi efetivado em três etapas sucessivas. Na primeira etapa realizou-se a seleção das farmácias magistrais que foram inclusas no estudo e posterior aquisição das formulações manipuladas a serem testadas, como também a obtenção do medicamento de referência (Prozac®) e do similar do fármaco em questão.

Na segunda etapa foram realizados os testes de controle de qualidade: determinação de peso médio, teste de desintegração, teor, uniformidade de doses unitárias e teste de dissolução.

Durante a terceira etapa, foram avaliados e comparados os dados obtidos durante os testes de controle qualidade.

### 4.4.1 Seleção das Farmácias Magistrais e Aquisição das Amostras

Realizou-se o levantamento das farmácias magistrais no município de João Pessoa, Paraíba. Selecionaram-se as farmácias que possuíam mais de um estabelecimento. Dentre estas realizou-se uma pesquisa de preço e através desta pesquisa foram selecionadas as farmácias de manipulação que ofereciam medicamentos com o menor preço, preço intermediário e maior preço. Após aquisição, estas formulações foram denominadas aleatoriamente de Farmácias A, B, C e D. Nesta etapa também foi realizada a aquisição do medicamento de Referência (Prozac®) e do Similar (Prozen®) do fármaco em estudo. A aquisição das amostras foi realizada através de receitas prescritas como: Fluoxetina 20 mg.

### 4.4.2 Determinação de Peso Médio

O peso médio das cápsulas foi determinado como preconizado na 4ª edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1988), por meio da pesagem individual de 20 unidades, em balança analítica, das cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina cheias, posteriormente removeu-se o conteúdo de cada uma e pesaram-se novamente as cápsulas. Após pesagem, foram realizados os cálculos para determinar o peso do conteúdo de cada cápsula, através da diferença entre o peso das cápsulas cheias e o peso das cápsulas vazias. Posteriormente foram realizados

cálculos estatísticos para determinação do peso médio das cápsulas, desvio padrão e coeficiente de variação. O limite de tolerância é de, no máximo, duas unidades fora dos limites, especificados em relação ao peso médio (Tabela 01), porém não é permitido o peso acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

#### **4.4.3 Teste de Desintegração**

O teste para determinação do tempo de desintegração das cápsulas manipuladas, do medicamento de referência e do similar, foi realizado conforme método descrito na 4ª edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1988), utilizando-se 06 cápsulas de cada amostra, água a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  como líquido de imersão no aparelho desintegrador e observou-se ao longo de 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

#### **4.4.4 Preparo das Soluções-Padrão de Fluoxetina**

##### **Solução-Padrão de Fluoxetina para Curva de Calibração (0,25mg/mL) usando ácido clorídrico como solvente**

Para o preparo da solução padrão utilizando ácido clorídrico 0,1M como solvente, foram pesados analiticamente 28,0mg de Cloridrato de Fluoxetina padrão secundário, o equivalente a 25,0 mg de Fluoxetina. Em seguida, foram transferidos para balão volumétrico de 100,0mL e adicionados 50,0mL de ácido clorídrico a 0,1M, levando-se o posteriormente ao ultrassom durante 5 minutos. Após completou-se o volume do balão com ácido clorídrico a 0,1M e levou ao agitador magnético por 15min. resultando em solução com concentração de 0,25mg/mL.

### **Solução-Padrão de Fluoxetina para Curva de Calibração (0,25mg/mL) usando água purificada como solvente**

Para o preparo da solução padrão utilizando água purificada como solvente, foram pesados analiticamente 28,0mg de Cloridrato de Fluoxetina padrão secundário, o equivalente a 25,0mg de Fluoxetina. Em seguida, foram transferidos para balão volumétrico de 100,0mL e adicionados 50,0mL água purificada, levando-se o posteriormente ao ultrassom durante 5 minutos. Após completou-se o volume do balão com água purificada e levou ao agitador magnético por 15min. resultando em solução com concentração de 0,25mg/mL.

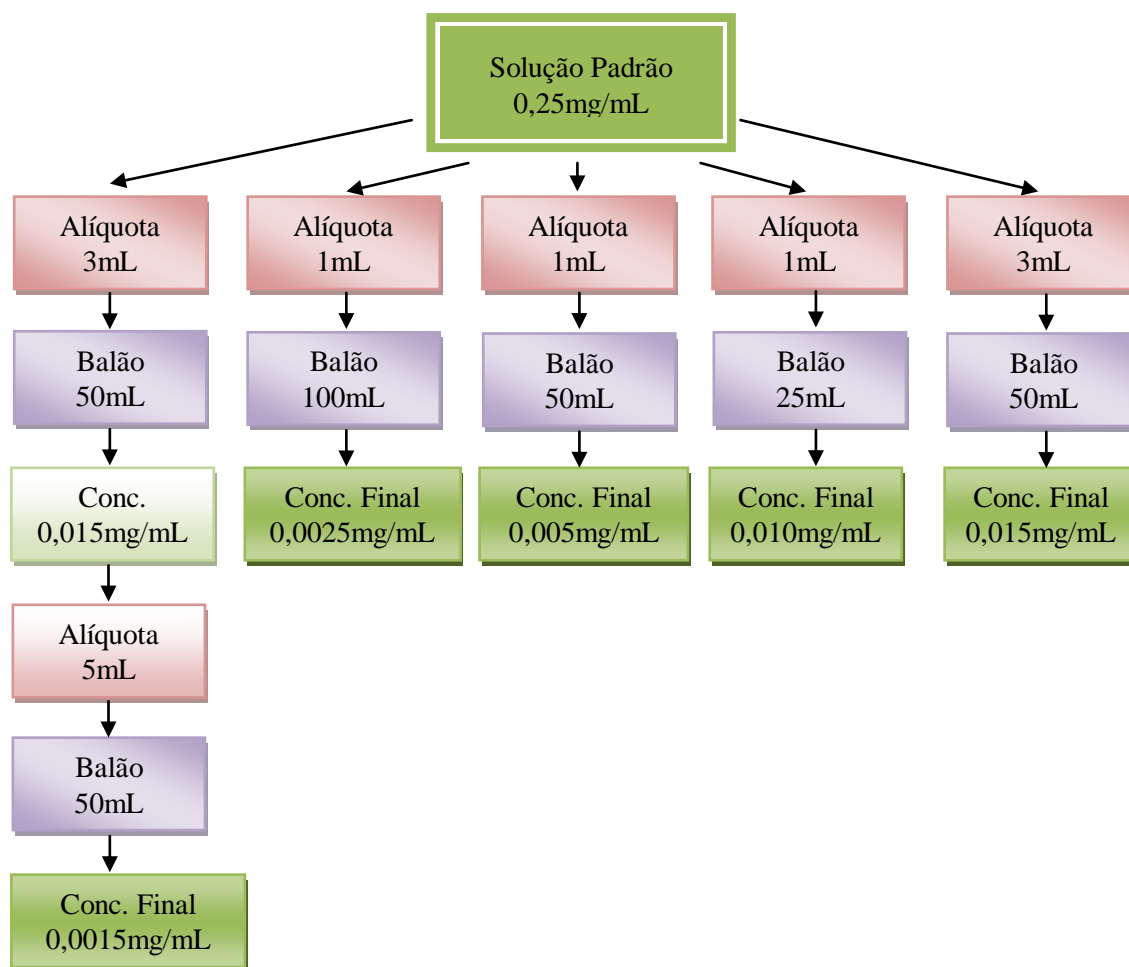
### **Solução-Padrão de Fluoxetina para Doseamento e Uniformidade de Conteúdo**

Pesou-se analiticamente 16,8 mg de Cloridrato de Fluoxetina padrão secundário, o equivalente a 15mg de Fluoxetina, em seguida, foram transferidos para balão volumétrico de 100,0 mL. Adicionou-se 70,0 mL de ácido clorídrico a 0,1M, levando-se o posteriormente para o ultrassom durante 5 minutos. Após completou-se o volume do balão volumétrico e agitou-se mecanicamente por 15 minutos. Retirou-se uma alíquota de 1mL e adicionou-se a uma balão volumétrico de 100mL, obtendo a concentração de 0,0015% (p/V).

#### **4.4.5 Curva de Calibração**

Foram elaboradas duas curvas de calibração, uma utilizando ácido clorídrico como solvente e outra utilizando água purificada como solvente. As Curvas de Calibração foram obtidas a partir das soluções-padrão com concentração de 0,25mg/mL, preparadas previamente com padrão secundário. Foram transferidas diferentes alíquotas para balões volumétricos, conforme Figura 05. O volume final dos balões volumétricos foi completado com o solvente específico para cada curva de calibração. A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 227 nm.

FIGURA 06 – Diluições presentes na curva de calibração



#### 4.2.6 Doseamento

O doseamento foi determinado conforme metodologia descrita no Fascículo 06 da Parte II da 4ª edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2005b), onde se removeu e homogeneizou todo o conteúdo de 20 cápsulas de cada amostra. Posteriormente pesou-se exatamente o equivalente a 15mg de Fluoxetina, transferindo, a seguir, para balão volumétrico de 100mL. Adicionou-se 70ml de ácido clorídrico 0,1M, levou-se o para o ultrassom durante 5 minutos e posteriormente completou-se o volume do balão volumétrico e agitou-se mecanicamente por 15 minutos. Em seguida a solução foi filtrada.

Procedeu-se com uma diluição em ácido clorídrico a 0,1M até a concentração de 0,0015% (p/V) em Fluoxetina e realizou-se leitura no espectro de absorção no ultravioleta na

faixa de 227nm, comparando-se a absorbância desta solução com a absorbância da solução padrão de contração 0,0015% (p/V), preparada anteriormente.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2005b) as amostras devem conter não menos que 90% e não mais que 110% do valor declarado.

Os cálculos utilizados na determinação do teor das cápsulas foram obtidos a partir da Equação 01.

$$\% = \frac{\text{Conc. P} \times \text{ABS A}}{\text{Conc. A} \times \text{ABS P}} \times 100 \quad (1)$$

Onde: **ABS. A**: Absorbância da amostra; **ABS. P**: Absorbância do padrão; **Conc. A**: Concentração d amostra; **Conc. P**: Concentração do padrão.

#### 4.2.7 Uniformidade de Conteúdo

A determinação da uniformidade de conteúdo foi realizada de acordo com descrito no Fascículo 06 da Parte II da 4ª edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2005b). Inicialmente pesou-se cada cápsula e o conteúdo destas foi transferido individualmente para balão volumétrico de 50mL, e pesaram-se as cápsulas vazias. Adicionou-se volume de ácido clorídrico 0,1M correspondente à metade da capacidade do balão, deixou-se em ultrassom por 5 minutos. Posteriormente completou-se o volume do balão volumétrico com ácido clorídrico a 0,1M e agitou-se mecanicamente por 15 minutos, em seguida a solução foi filtrada.

Do filtrado, retirou-se 0,188mL que foram transferidos para balão volumétrico de 50mL, obtendo assim, a concentração final de 0,0015% (p/V) em Fluoxetina. Mediram-se as absorbâncias das soluções resultantes em 227nm, utilizando ácido clorídrico 0,1M para ajuste do zero. Posteriormente calculou-se a quantidade de Fluoxetina em cada cápsula a partir das leituras obtidas.



Para cápsula dura com média de especificação de teor menor ou igual a 100,00%, o produto passa no teste, se 09 das 10 unidades testadas no primeiro estágio estiverem na faixa de 85,00 a 115,00% e nenhuma unidade fora da faixa de 75,00 a 125,00% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo (DPR) das 10 unidades for menor que 6,0%. Se 2 ou 3 unidades estiverem fora da faixa de 85,00 a 115,00%, porém dentro da faixa de 75,00 a 125,00% da quantidade declarada ou se o DPR for maior que 6,0% ou ainda se ambas as condições prevalecerem, deve-se realizar o segundo estágio do teste, analisando mais 20 unidades. Das 30 unidades analisadas até 03 unidades podem estar fora da faixa de 85,00 a 115,00% e nenhuma unidade pode estar fora da faixa de 75,00 a 125,00% e o DPR das 30 unidades não deve ser maior que 7,8%.

#### **4.2.8 Teste de Dissolução**

Os testes de dissolução das amostras foram realizados conforme condições descritas na Farmacopéia Americana (USP, 2007), empregando-se como meio de dissolução, 900mL de água desaerada, aparelhagem pá, 50rpm, tempo de 30 minutos e utilizando-se 06 unidades de cada amostra. Após o término da dissolução, retirou-se e filtrou-se uma alíquota de 20mL. Transferiu-se de 10mL do filtrado para balão volumétrico de 50mL e completou-se o volume com água destilada.

Mediram-se absorbâncias das soluções em 227nm, utilizando o mesmo solvente como branco. As concentrações de Fluoxetina dissolvida no meio foram obtidas por comparação dos valores de absorbância, com a curva de calibração.

A Farmacopéia Americana estabelece que não menos que 80% da quantidade declarada devem estar dissolvidos ao final de 30 minutos.

## 5. Resultados e Discussão

É responsabilidade do formulador o desenvolvimento de formulações estáveis, eficazes e seguras durante todo o tempo que durar seu prazo de validade. Neste trabalho foram realizados testes de qualidade em cápsulas magistrais e industrializadas, contendo Cloridrato de Fluoxetina o equivalente a 20mg de Fluoxetina.

### 5.1 Aquisição das Amostras

As amostras foram adquiridas de farmácias de manipulação que, em conjunto com suas filiais, apresentavam dois ou mais estabelecimentos, e que manipulassem medicamentos sujeitos a controle especial.

Após pesquisa de preço, foram adquiridas as cápsulas contendo o equivalente a 20mg de Fluoxetina/cápsula de quatro redes, 01 amostra da farmácia que possuía maior preço, 02 amostras das farmácias com preços intermediários, 01 amostra da farmácia com menor preço, sendo os produtos designados, aleatoriamente, neste estudo por Farmácia A, Farmácia B, Farmácia C, Farmácia D. Foram também adquiridos os medicamentos de referência (Prozac®) e similar (Prozen®). Todas as amostras estão representados na Figura 06.

Observou-se uma falta padronização entre o tamanho das cápsulas utilizadas pelas farmácias magistrais, onde a Farmácia A, B e C utilizaram cápsulas nº 03, e a Farmácia D utilizou cápsula nº 02. Ambos os medicamentos industrializados foram fabricados em cápsulas de tamanho nº 03.

FIGURA 07 – Amostras magistrais e industriais



Esquerda para Direita: Cápsula da Farmácia A, Cápsula da Farmácia B, Cápsula da Farmácia C, Cápsula da Farmácia D, Cápsula do Medicamento Similar e Cápsula do Medicamento de Referência.

## 5.2 Peso Médio

O ensaio de peso médio tem por objetivo verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, sendo aplicável para diversas formas farmacêuticas sólidas (FERREIRA, 2002). Revelando assim, a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação. Este parâmetro está diretamente relacionado com o teor de substância ativa contida nas cápsulas, uma vez que, observada a diferença de peso entre as mesmas, não se pode garantir que todas contenham o mesmo teor de princípio ativo, acarretando na perda da dosagem correta em cada cápsula, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento.

Os resultados do peso médio das cápsulas correspondentes às amostras A, B, C, D, Referência e Similar, estão apresentados na Tabela 1. Considerando o peso médio das cápsulas, a Farmacopéia Brasileira 4ª edição determina que a variação máxima aceitável é de  $\pm 10\%$ , para cápsulas com dosagem inferior a 300mg. Desta forma, nenhuma cápsula analisada ficou fora dos limites especificados.

O desvio padrão indica uma quantidade que mede a amplitude da variação em torno da média, de conjunto de medidas. Quanto maior o desvio, menor será a uniformidade do envase. Pode-se observar que todas as amostras apresentaram um desvio padrão bastante uniforme, indicando não haver diferenças estatisticamente significativas entre as cápsulas das amostras analisadas.

Tabela 02- Pesos Médios das Amostras

Amostras	Peso (g)					
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	Similar	Referência
$\Sigma$ (g)	2,7492	3,1574	3,0954	3,0924	2,5041	4,6339
Média (g)	0,1375	0,1579	0,1548	0,1546	0,1252	0,2317
Máximo	0,0056	0,0099	0,0076	0,0079	0,0039	0,0086
Mínimo	-0,0068	-0,0085	-0,0073	-0,0083	-0,0039	-0,0139
DP	0,00339	0,00460	0,00389	0,00365	0,00231	0,00575
CV (%)	2,47%	2,91%	2,51%	2,36%	1,85%	2,48%
Resultado	Aprov.	Aprov.	Aprov.	Aprov.	Aprov.	Aprov.

$\Sigma$  - somatório do peso das 20 unidades de cada amostra; **Média** - Média do peso total de cada Amostra; **Máximo** – resultado máximo obtido das variações de peso; **Mínimo** – resultado mínimo obtido das variações de peso; **DP** – Desvio padrão do peso das amostras; **CV** – coeficiente de variação de cada amostra; **Aprov.** - Aprovado.

Observa-se que os valores do desvio padrão e dos coeficientes de variação são altos, quando comparados aos de comprimidos, isto é intrínseco ao processo de fabricação dos medicamentos tendo como cápsula a forma farmacêutica.

Já o coeficiente de variação é utilizado para expressar a relação percentual da estimativa do desvio padrão com a média dos valores obtidos, sendo de grande importância, pois pode ser utilizado como fator de definição da variabilidade do processo produtivo (FERREIRA, 2011). Para este parâmetro também não se observou diferenças estatisticamente significativas, tanto entre as cápsulas manipuladas, quanto comparadas com as cápsulas industrializadas.

O peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação. Como este ensaio é realizado rotineiramente para todas as formas farmacêuticas sólidas aviadas pelas farmácias, permite a identificação da eficiência ou ineficiência da técnica de manipulação de cápsulas empregada.

As cápsulas analisadas encontram-se conformes no requisito uniformidade de peso, dentro limites especificados na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

Assim, os resultados indicam que o processo de manipulação foi realizado de maneira correta e eficiente, demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas analisadas.

A uniformidade entre os valores está descrito na Tabela 1 e a melhor visualização da variação de peso de cada amostra encontra-se nas Figuras 08, 09, 10, 11, 12 e 13 representadas abaixo.

FIGURA 08 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia A

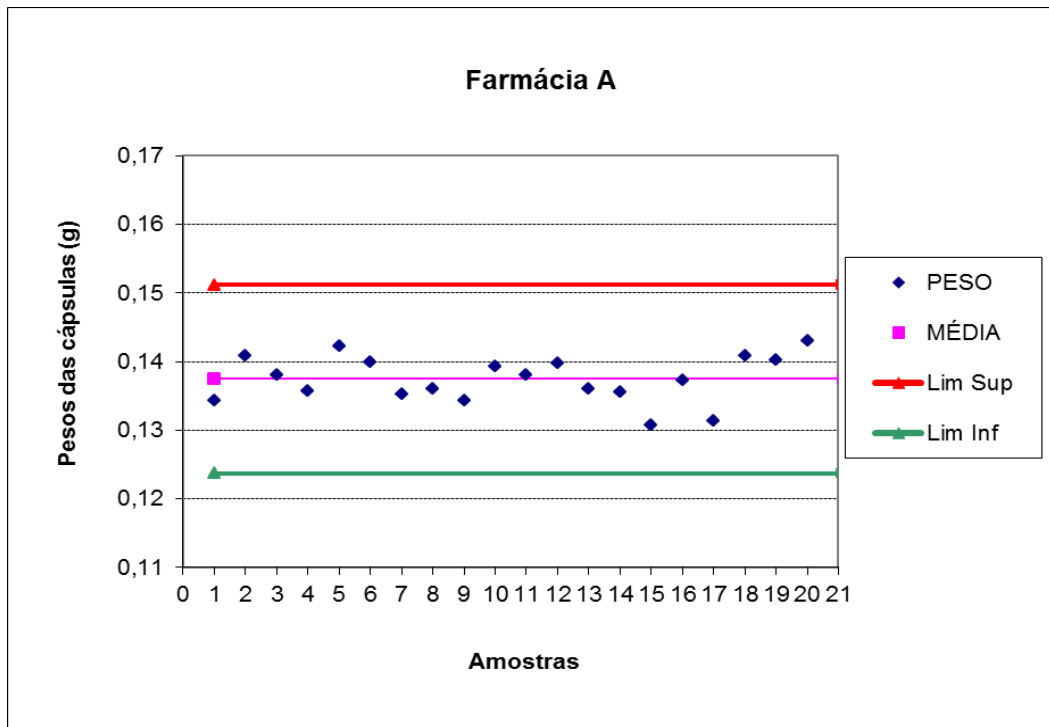


FIGURA 09 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia B

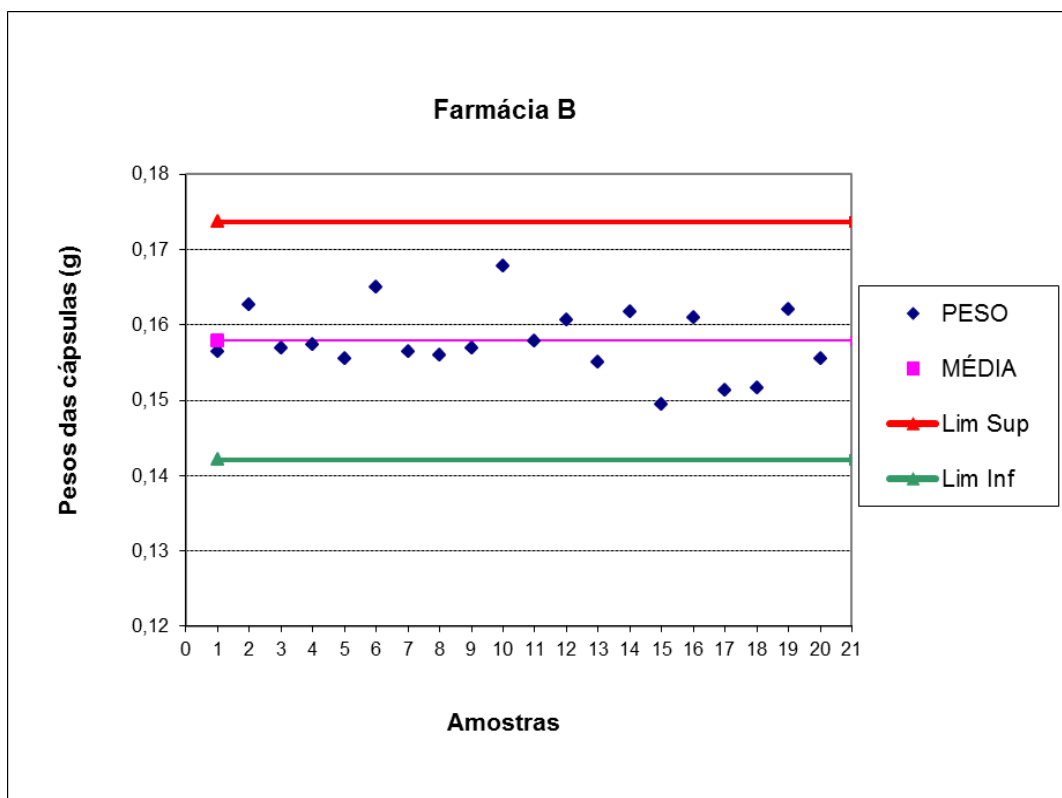


FIGURA 10 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia C

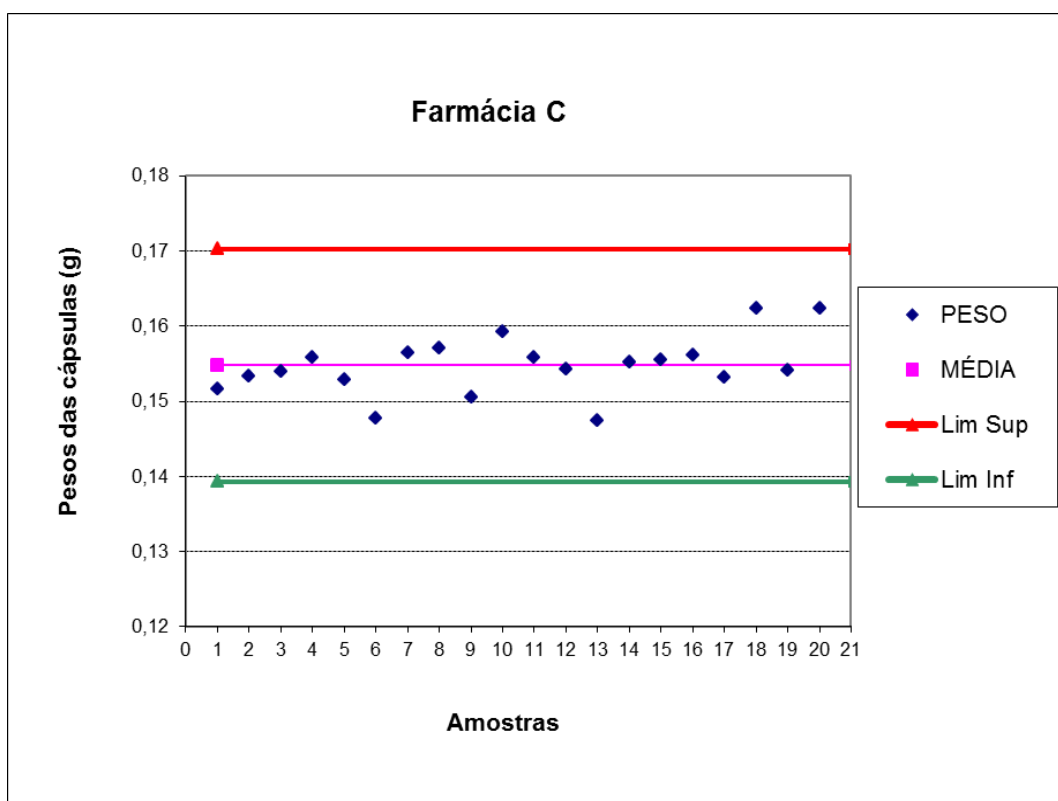


FIGURA 11 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas da Farmácia D

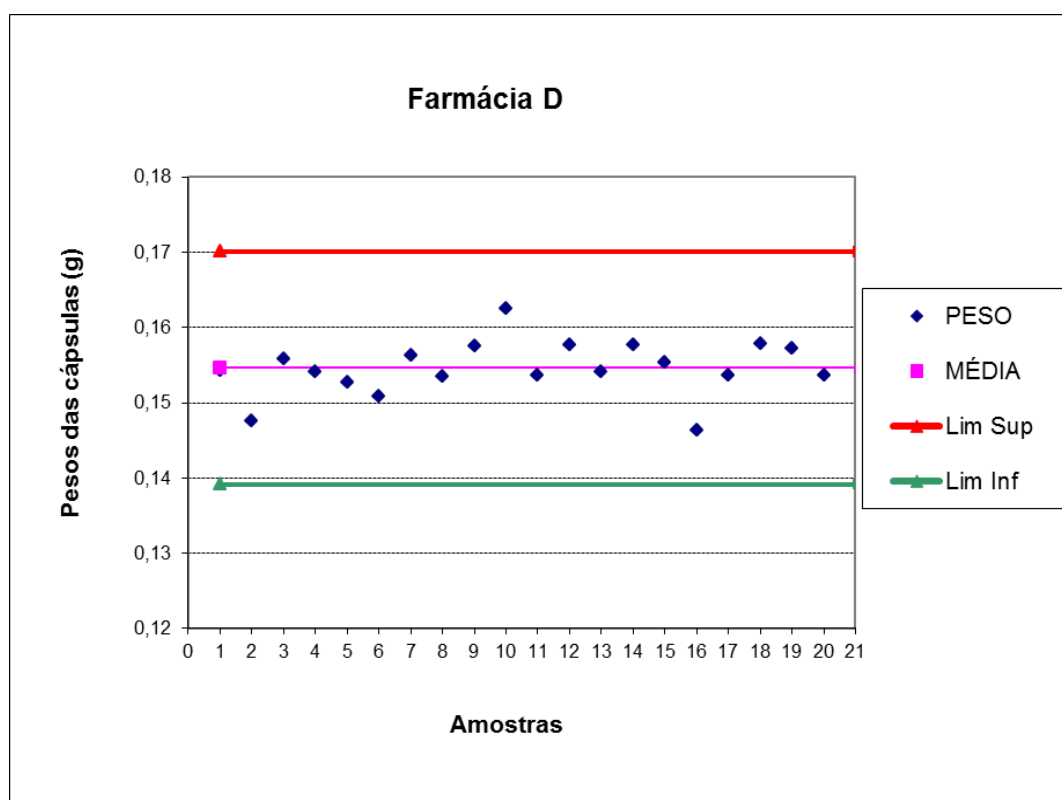


FIGURA 12 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas do medicamento Similar

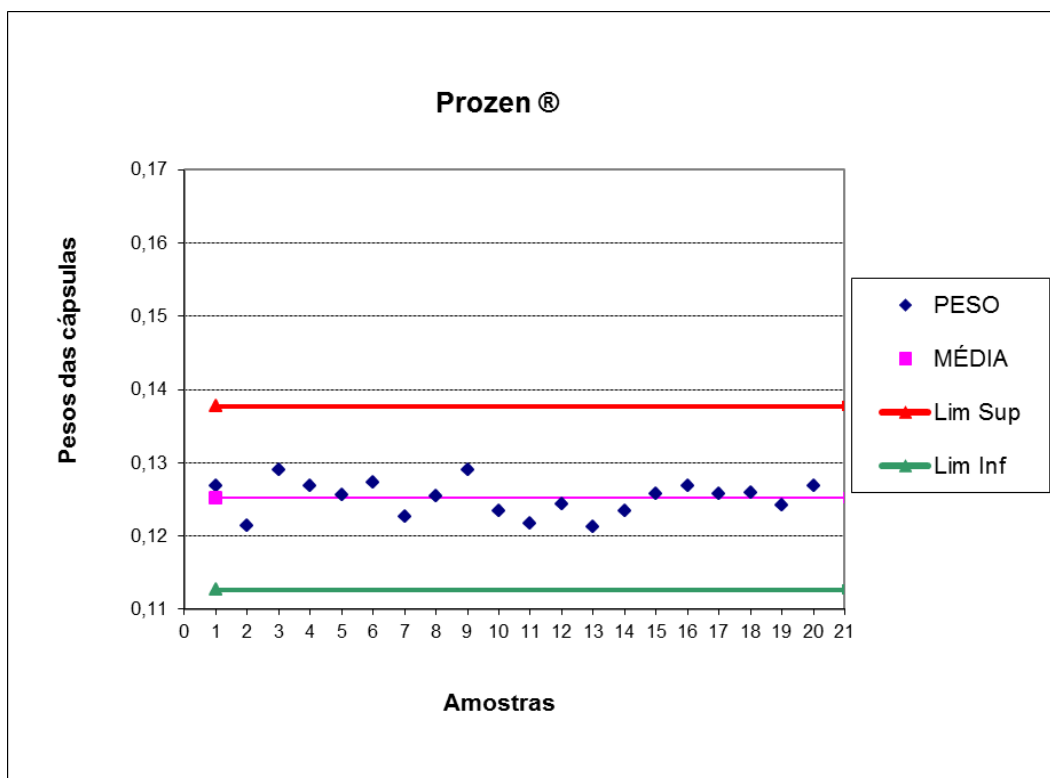
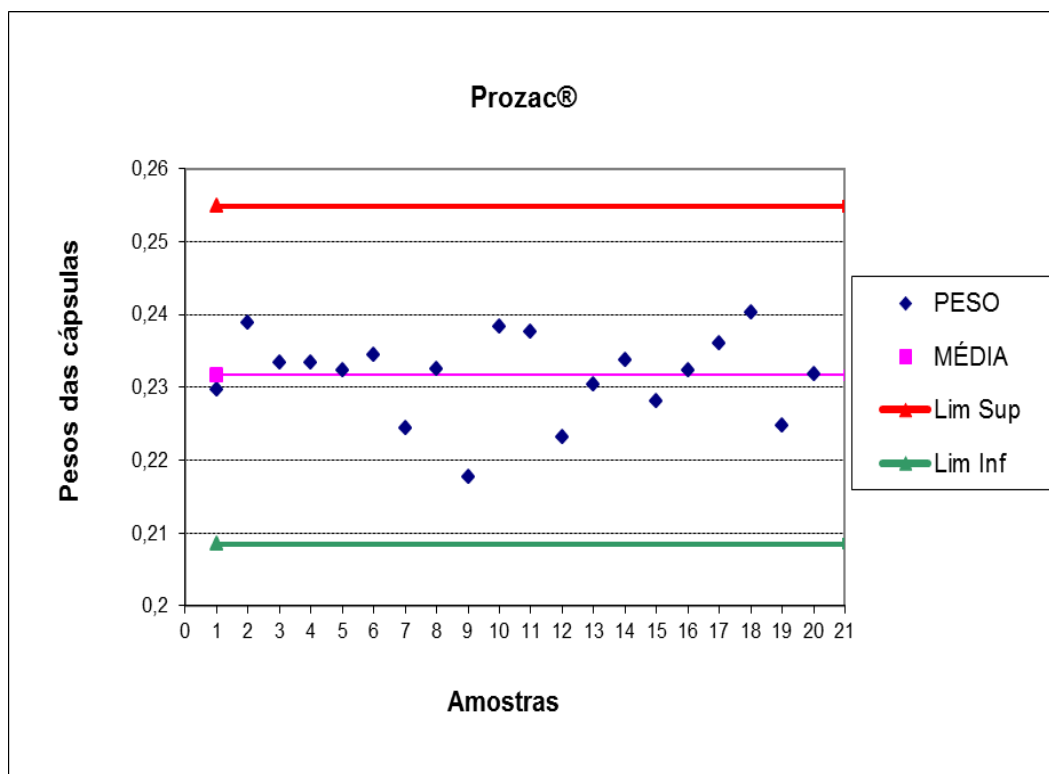


FIGURA 13 - Gráfico referente ao Peso Médio das cápsulas do Medicamento Referência



### 5.3 Desintegração

A Farmacopéia Brasileira (1988) descreve as especificações para o teste de desintegração de cápsulas, preconizando que o tempo máximo permitido para a total desintegração seja de 45 minutos.

Os ensaios físico-químicos de desintegração, conforme os dados apresentados na Tabela 03, não apresentam grande variação no tempo de desintegração das amostras das cápsulas analisadas.

Quanto a este parâmetro, todas as amostras cumpriram com as especificações oficiais. O tempo máximo para desintegração das cápsulas foi de 09 minutos e 09 segundos para as amostras manipuladas e de 11 minutos e 09 segundos para as amostras industrializadas, conforme demonstrado na Tabela 03.

TABELA 03- Tempo de Desintegração Amostras

<b>Amostra</b>	<b>Tempo de Desintegração</b>
<b>A</b>	6min11seg
<b>B</b>	9min09seg
<b>C</b>	8min17seg
<b>D</b>	8min20seg
<b>Similar</b>	11min09seg
<b>Referência</b>	9min58seg

Rudnic e Schwartz (2004) reconhecem que, de forma geral, o teste *in vitro* da desintegração do medicamento não guarda necessariamente uma relação com o mecanismo de ação *in vivo* de uma forma farmacêutica sólida. Para ser absorvida, uma substância medicamentosa deve estar em solução, e o teste de desintegração é uma medida apenas do tempo necessário sob um determinado conjunto de condições para um grupo de cápsulas se desintegrar em partículas. Geralmente esse teste é útil como instrumento de controle da qualidade das formas farmacêuticas convencionais.



## 5.4 Curva de Calibração

A construção da curva de calibração teve como objetivo avaliar a linearidade dos métodos e a faixa de concentração de leitura espectrofotométrica. A avaliação da linearidade de um método analítico é fundamental para a garantia de obtenção de resultados seguros e confiáveis na determinação do teor de fármacos em produtos farmacêuticos.

Foi realizada a construção de duas curvas de calibração. Uma utilizando como solvente o ácido clorídrico a 0,1M e outra utilizando água purificada como solvente.

Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva de calibração da Fluoxetina utilizando ácido clorídrico como solvente, na faixa de 0,0015mg/mL a 0,0150mg/mL, por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 227nm, encontram-se descritos na Tabela 04.

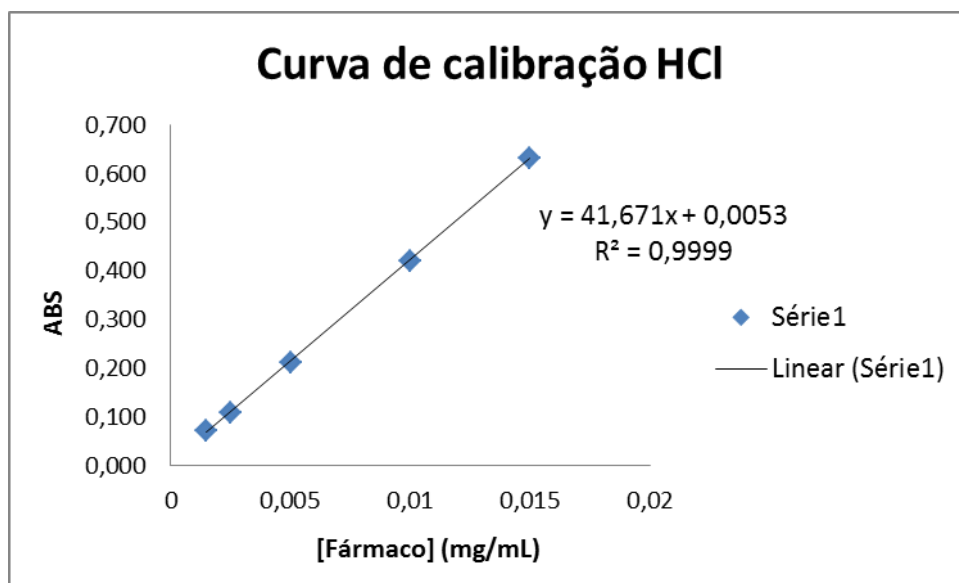
TABELA 04- Resultados obtidos na construção da Curva de Calibração utilizando HCl 0,1M como solvente.

Concentração (mg/mL)	Média das Absorbâncias*
<b>0,0150</b>	0,632
<b>0,0100</b>	0,421
<b>0,0050</b>	0,212
<b>0,0025</b>	0,108
<b>0,0015</b>	0,071

\* cada valor se refere à média de três determinações de uma solução.

A Figura 14 ilustra o gráfico obtido para a curva padrão da Fluoxetina utilizando como solvente o ácido clorídrico 0,1M.

FIGURA 14 - Gráfico referente à Curva de Calibração utilizando HCl 0,1M como solvente.



Curva analítica da Fluoxetina em solução de HCl 0,1M, nas concentrações de 0,015mg/mL, 0,010mg/mL, 0,005 mg/mL, 0,0025 mg/mL e 0,0015mg/mL, obtida na região do ultravioleta em 227 nm, utilizando o mesmo solvente como branco.

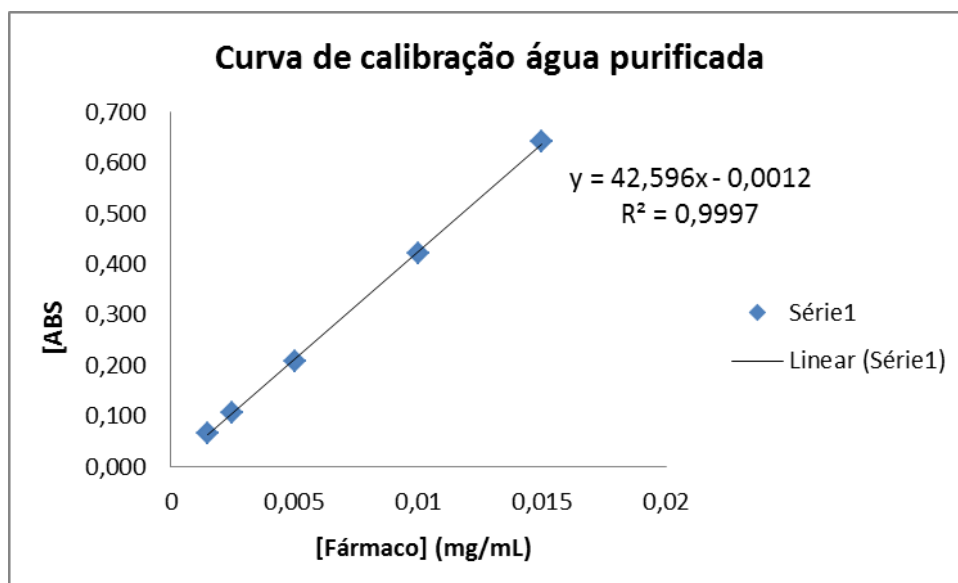
Os resultados referentes ao desenvolvimento da curva de calibração da Fluoxetina utilizando água purificada como solvente, na faixa de 0,0015mg/mL a 0,0150mg/mL, por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 227nm, encontram-se descritos na Tabela 05 e representada Figura 15.

TABELA 05- Resultados obtidos na construção da Curva de Calibração utilizando água purificada como solvente.

Concentração (mg/mL)	Média das Absorbâncias*
0,0150	0,641
0,0100	0,421
0,0050	0,208
0,0025	0,106
0,0015	0,066

\* cada valor se refere à média de três determinações de uma solução.

FIGURA 14 - Gráfico referente à Representação Gráfica da Curva de Calibração utilizando água purificada como solvente.



Curva analítica da Fluoxetina em solução aquosa, nas concentrações de 0,015mg/mL, 0,010mg/mL, 0,005 mg/mL, 0,0025 mg/mL e 0,0015mg/mL, obtida na região do ultravioleta em 227 nm, utilizando o mesmo solvente como branco.

O coeficiente de correlação é definido como medida da intensidade ou do grau de associação entre as amostras analisadas. Logo, tem ênfase na predição do grau de dependência entre duas variáveis aleatórias. Para as duas curvas de calibração os coeficientes de correlação obtidos,  $R^2 = 0,9999$  para curva de calibração que utilizou ácido clorídrico 0,1M como solvente e  $R^2 = 0,9997$  para curva de calibração que utilizou água purificada como solvente apresentaram valores próximos à unidade, indicativo de linearidade dos ensaios nas concentrações estudadas.

## 5.5 Doseamento

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Obviamente o efeito será dependente ainda da dissolução e da desintegração, parâmetros também avaliados no presente estudo.

Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Efeitos relativos à sobre-dosagem ou sub-dosagem podem ser extremamente prejudiciais ao paciente, que já se encontra debilitado pela doença.

Para avaliação do teor médio de Fluoxetina nas formulações manipuladas e nas industrializadas, utilizou-se o método de doseamento por espectrofotometria no UV, comprimento de onda de 227 nm.

O teor de fármaco nos medicamentos avaliados variou entre 94,48% e 103,35%. Os resultados obtidos na determinação do teor de cápsulas manipuladas foram: 94,48% da amostra A, 103,35% da B, 97,63% da C, 96,45% da D. Para os medicamentos industrializados o teor de 98,82% para o medicamento similar e 99,61% para referência.

A solução padrão e as amostras foram analisadas em triplicatas e a média dos valores para os doseamentos encontram-se descritos na Tabela 06.

TABELA 06- Doseamento do teor de Fluoxetina por espectrofotometria UV.

<b>Amostras</b>	<b>ABS Média</b>	<b>Concentração (mg/mL)</b>	<b>Teor de Fluoxetina (%)</b>
<b>Padrão</b>	0,056	0,0015	-
<b>Farmácia A</b>	0,053	0,00142	94,48
<b>Farmácia B</b>	0,058	0,00155	103,35
<b>Farmácia C</b>	0,055	0,00146	97,63
<b>Farmácia D</b>	0,0545	0,00145	96,45
<b>Similar</b>	0,055	0,00148	98,82
<b>Referência</b>	0,056	0,00149	99,61

As farmácias magistrais apresentam uma variação maior de doseamento quando comparadas aos medicamentos industrializados, esta variação é intrínseca ao processo de fabricação do medicamento manipulado ser manual.

Para este ensaio de controle de qualidade físico-químico não foi observado teor de princípio ativo acima ou abaixo dos limites especificados na monografia do Cloridrato de

Fluoxetina (BRASIL, 2005b) onde as amostras devem conter não menos que 90% e não mais que 110% do valor declarado no rótulo, sendo desta forma as seis amostras avaliadas neste estudo foram aprovadas.

## 5.6 Uniformidade de Conteúdo

A uniformidade de dose unitária do fármaco contida em cada cápsula, medida individualmente, avalia a eficiência dos métodos de mistura e encapsulação, durante a produção das cápsulas. Este ensaio foi realizado através da uniformidade de conteúdo.

Fatores como: mistura, densidade dos pós e o tamanho de partículas podem conduzir a distribuição não uniforme ou a segregação do fármaco resultando em falta de uniformidade, que pode acarretar unidades com doses menores (sub-eficazes) ou maiores (overdose).

Nesse ensaio, as formulações da Farmácia D e o medicamento Similar, apresentaram as 10 unidades de cápsulas analisadas, com teores da substância ativa na faixa de 85% a 115%. No caso da formulação A, esta apresentou 01 cápsula com teor menor que 85%, porém não ultrapassando o limite de 75% preconizado. Já as amostras B, C e o medicamento Referência, apresentaram 01 cápsula com teor maior que 115%, porém não ultrapassando o limite de 125% preconizado pela Farmacopéia Brasileira. Os valores obtidos, para cada cápsula analisada encontram-se descritos na Tabela 07.

Observou-se neste ensaio analítico a ausência de reprovação das amostras analisadas. Portanto, pode-se sugerir que tanto a pesagem quanto a mistura de pós (fármaco e excipientes) e o processo de encapsulação foram eficientes em relação à distribuição uniforme do princípio ativo.

Estudos realizados anteriormente, em outros municípios e em anos anteriores a 2007, demonstravam haver falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (MENEHINI & ADAMS, 2007; PISSATO et al., 2006; MARCATTO et al., 2005; CAIAFFA et al., 2002). Acredita-se que a aprovação das amostras analisadas, neste estudo, esteja relacionada ao fato da publicação da RDC 67/2007 que passou a exigir ensaios analíticos de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, para o monitoramento magistral.

TABELA 07- Uniformidade de conteúdo das formulações A, B, C D, Similar e Referência. Os resultados foram expressos como o teor de Fluoxetina (%).

<b>Cápsulas</b>	<b>Teor Farmácia A (%)</b>	<b>Teor Farmácia B (%)</b>	<b>Teor Farmácia C (%)</b>	<b>Teor Farmácia D (%)</b>	<b>Teor Similar (%)</b>	<b>Teor Referência (%)</b>
<b>1</b>	92,86	108,93	101,79	98,21	107,14	101,79
<b>2</b>	94,64	103,57	96,43	96,43	107,14	103,57
<b>3</b>	98,21	117,86*	98,21	108,93	112,50	108,93
<b>4</b>	94,64	112,50	101,79	94,64	110,71	119,64*
<b>5</b>	101,79	112,50	103,57	107,14	114,29	110,71
<b>6</b>	92,86	114,29	107,14	103,57	108,93	96,43
<b>7</b>	83,93*	98,21	96,43	108,93	101,79	108,93
<b>8</b>	96,43	112,50	116,07*	108,93	112,50	105,36
<b>9</b>	96,43	101,79	98,21	107,14	100,00	108,93
<b>10</b>	101,79	103,57	108,93	94,64	101,79	101,79
<b>Média</b>	95,36	108,57	102,86	102,86	107,68	106,61
<b>DDR</b>	5,11	5,89	5,82	5,72	4,69	5,96

\*Fora do limite de 85% a 115% ou DDR > 6.

## 5.7 Dissolução

A dissolução é um ensaio físico utilizado para prever a liberação de partículas sólidas para uma determinada área, numa determinada quantidade e num tempo correto, sendo esse processo controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico libera (MANADA & PINA, 2002).

Os resultados do teste de dissolução das seis amostras analisadas encontram-se na Tabela 08. Todas as seis amostras, mostraram-se em acordo com as especificações da Farmacopéia Americana (USP, 2007).

TABELA 08 Resultados no teste de dissolução das amostras de cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina 20mg.

Cubas	% de Dissolução					
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	Similar	Referência
<b>1</b>	94,72	108,59	106,18	101,35	101,35	83,25
<b>2</b>	101,35	101,95	95,92	109,19	99,54	85,67
<b>3</b>	92,30	106,78	108,59	98,33	105,57	90,49
<b>4</b>	86,27	113,42	103,16	102,56	103,76	86,87
<b>5</b>	101,95	107,38	98,33	104,97	102,56	85,06
<b>6</b>	99,54	100,75	99,54	100,14	106,18	91,10
<b>Média</b>	96,02	106,48	101,95	102,76	103,16	87,07
<b>DP</b>	5,5774	4,2194	4,4469	3,5292	2,3104	2,8439
<b>DPR (%)</b>	5,81	3,96	4,36	3,43	2,24	3,27

Os gráficos com as variações de cada amostra encontram-se no Anexo D.

Observou-se que o Prozac® apresentou porcentagem de teor do fármaco dissolvido com média de 87,07%, o que não condiz com os resultados obtidos nos testes de doseamento e uniformidade de conteúdo. Acredita-se que isto seja devido ao tempo da coleta da alíquota do ensaio de dissolução, preconizado em 30min. pela Farmacopéia Americana (USP, 2007) e que após este tempo ainda ocorra dissolução do fármaco.

Para as demais amostras a média foi de: Similar 103,16%, Farmácia A 96,02%, Farmácia B 106,48%, Farmácia C 102,76%, Farmácia D 96,02%, indicando que até os 30min. quase a totalidade da dissolução do fármaco tenha ocorrido.

## 6. Conclusão

Ultimamente, o mercado de medicamentos magistrais, vem crescendo significativamente por ser mais econômico e individualizado, tornando mais fácil a adesão pela população ao tratamento de doenças agudas ou crônicas.

Diante deste contexto, os farmacêuticos que atuam na área magistral têm total interesse em garantir um produto eficaz e seguro ao consumidor através do aperfeiçoamento do controle de qualidade de farmácias magistrais, isto é demonstrado pelo evidente aumento, nos últimos anos, de publicações internacionais específicas, normatizações, formação de câmaras técnicas em conselhos de classe, associações de farmacêuticos magistrais, dentre outros.

Das seis amostras analisadas, verificou-se que todas, tanto de origem magistral como industrializadas estavam de acordo com os ensaios preconizados pela 4ª edição da Farmacopéia Brasileira, e Farmacopéia Americana (2007).

Os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas de Cloridrato de Fluoxetina, equivalente a 20mg de Fluoxetina, analisadas foram aprovadas nos ensaios de peso médio, desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução indicando a eficiência no processo de pesagem e mistura dos pós constituintes da formulação e encapsulação.

Devido a diferença entre o teor de dissolução entre o medicamento de Referência e demais amostras analisadas (Farmácia A, B, C, D e Similar) sugere-se a realização de um estudo que tenha como objetivo a análise comparativa entre os perfis de dissolução do medicamento de referência, similar, genérico e magistral.

Apesar da RDC 67/2007 não exigir o ensaio de dissolução dentre os testes para o monitoramento do processo magistral, este poderia ser exigido, principalmente para fármacos classificados nas classes II e IV do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), que são fármacos que apresentam baixa solubilidade.

Considerando a importância do emprego da Fluoxetina no tratamento de depressão maior, distúrbio obsessivo-compulsivo, desordem pré-menstrual, bulimia nervosa depressão e alguns casos de redução de peso, conclui-se que não há risco gerado para o paciente no que



diz respeito às cápsulas de origem magistral, avaliadas nesse estudo, quando comparadas às de origem industrializadas, segundo os testes de controle de qualidade físico-químico realizados.

## Referências

AMIDON, G. L., LENNERNÄS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability.** Pharm. Res., New York, v.12, n.3, p. 413-420. 1995.

ALLEN, L. V. **Enchimento de cápsulas.** International Journal Pharmaceutical compounding. (Edição Brasileira). Vol 2 no.1 Rx Editora & Publicidade, 2000.

ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000.

ANFARMAG. **Institucional. Associação. Histórico.** Disponível em <http://www.anfarmag.org.br>. Acesso em 11 jun. 2012.

ANVISA. **O X da Manipulação: regras para farmácias magistrais acendem discussão sobre segurança de medicamentos.** Boletim Informativo Anvisa, Brasília, n. 56, p. 6-8, jun. 2005.

BRANDÃO, M.A., FERREIRA, A. O. **Apostila SINAMM - Controle de Qualidade na Farmácia Magistral - Especificação de Matérias-primas, Leitura Crítica dos Certificados de Análise,** ANFARMAG, 2006.

BRASIL, **Lei nº 5991**, de 17 de dezembro de 1973. *Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.* Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 de dezembro. 1973.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira.** 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria MS/SNVS nº 272, de 8 abril de 1998 (Versão republicada – 15/04/1999).** *Aprovar o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral.*, 1998

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 33**, de 19 de abril de 2000. *Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias e seus Anexos.* Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº354, de 18 de dezembro de 2003 - Critérios Adicionais às Boas Práticas de Manipulação de produtos farmacêuticos em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico – BPMF.** Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de dezembro de 2003.

BRASIL, Resolução – **Consulta Pública – CP nº31**, de 10 de abril de 2005. *Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias – BPMF*. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de abril de 2005a.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira. 4ª ed.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, Parte II: Fascículo 06, p. 280 – 280.1, 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 214**, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 67**, de 08 de outubro de 2007. *Dispõe sobre o Regulamento técnico de Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em Farmácias e seus anexos*. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 87**, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 21**, de 20 de maio de 2009. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2009.

BRASIL, **Farmacopéia Brasileira. 5ª ed.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010, Vol. I: p 59-65.

BRASIL, **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira(FNFB). 2ª ed.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2012.

BRUNTON L L, CHABNER B. A., KNOLLMANN B C. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

CABRAL FILHO, A.M. **Manipulados com mais qualidade**. Disponível em: <<http://www.anfarmag.com.br>>. Acesso em: 04 Junho 2012, 10:14:58.

CAIAFFA, M.C.; OLIVEIRA, D.L.; PINHEIRO, V.A.; GUERRA, M.O.; PINHO, J.J.R.G. **Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução**. *Revista Lecta*. 2002, 20(1):77-90.

FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2002.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da farmácia magistral**. 4 ed. –São Paulo: Pharmabooks Editora, 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **PROZAC® fluoxetine hydrochloride**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/018936s064lbl.pdf>> Acesso em: 20 de Janeiro 2013, 08:37:58.

GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. **Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados**. Revista Eletrônica de farmácia, v. 2 (2), p.92-95, 2005.

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**. 5. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2001.

HORIMOTO, Fabiano Coelho; AYACHE, Danuza Céspedes; SOUZA, Juberty Antônio de. **Depressão: diagnóstico e tratamento pelo clínico**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2005. 132-137p.

KAPLAN, H I.; SADOCK, B J.; GREBB, J A. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica**. 9. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007. 277-295, 927p.

KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 16 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

LE HIR, A. **Farmácia galênica**. Barcelona: Masson, S.A.1995.

MANADAS, R.;M.E. PINA,; F. Veiga, **A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada** *Rev.Bras. Ciênc. Farm.* **38**, p.375-95, 2002.

MANCINI, Marcio C.; HALPERN, Alfredo. **Tratamento farmacológico da obesidade**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 497-513, 2002.

MARCATTO, A.P.; LAMIM, R.; BLOCK, L.C.; BRESOLIN, T.M.B. **Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2005, 26(3): 221-225.

MENECHINI, L.Z.I.; ADAMS, A.I.H. **Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS**. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2007, 88(2): 67-70

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório Mundial sobre a saúde 2001: **Saúde mental: nova concepção, nova esperança**. Genebra, Suíça: Editora da OMS. Disponível em: <http://www.who.int/en/>, acesso em: 25 de maio de 2012, 18:25:37.

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G.C.; ZÉTOLA, M. **Controle de qualidade em farmácia magistral.** *Infarma*, Brasília, v.16, n.13-14, 2005.

PISSATTO, S.; PRADO, J.N.; MORAIS, E.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F.S.; SILVA, M.A.S. **Avaliação da qualidade de cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina.** *Acta Farm Bonaerense*. 2006, 25(4): 550-554.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2007.

ROSSI, A; BARROCO, A; DONDA, P. **Fluoxetine: a review on evidence based medicine.** *Annals of General Hospital Psychiatry*, v.3, p.1-8, Feb., 2004.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **Formas farmacêuticas sólidas por via oral.** In: GENNARO, A. R. *Reminton: a ciência e a prática da farmácia*. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SADOCK, B J.; SADOCK, V J.; SUSSMAN, N. **Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan e Sadock.** 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 277-295p.

SANTORO, M.I.R.M. **Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos.** São Paulo: Atheneu: Editora da Universidade de São Paulo, 1988.p.03-23.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL (SES-DF). Disponível em: [http://www.saude.df.gov.br/003/00301009.asp?ttCD\\_CHAVE=24644](http://www.saude.df.gov.br/003/00301009.asp?ttCD_CHAVE=24644), Acesso em 13 de junho de 2012, 16:31:30.

SERRA, C.H.R; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%).** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v.43, n.1, jan./mar., 2007.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de análise instrumental.** Porto Alegre: Bookman, 2002.

THOMAZ, S. **Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro.** *International Journal of Pharmaceutical Compounding – BR*. São Paulo, Rx Editora e Publicidade, v. 3, n. 1. p.10-16, jan/fev. 2001.

THOMPSON, J. E. **A prática Farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

VILA-JATO, J. L. **Tecnologia farmacêutica. Formas Farmacêuticas.** Vol I e II. Madrid. Síntesis, 1997.

USP 30. *The United States Pharmacopeia. The Official Compendia of Standards.* 2007.

## **Anexos**

## Anexo A - Tabelas dos Resultados dos Pesos Médios das Amostras

### Peso Médio Farmácia A

	Peso Cap. Cheia(g)	Peso Cap. Vazia(g)	Diferença Cheia – Vazia (g)
1	0,1856	0,0513	0,1343
2	0,1903	0,0494	0,1409
3	0,187	0,049	0,1380
4	0,1851	0,0494	0,1357
5	0,1901	0,0479	0,1422
6	0,1895	0,0495	0,1400
7	0,1858	0,0505	0,1353
8	0,1858	0,0497	0,1361
9	0,1838	0,0494	0,1344
10	0,1878	0,0485	0,1393
11	0,1868	0,0488	0,1380
12	0,1898	0,0501	0,1397
13	0,1877	0,0516	0,1361
14	0,1839	0,0484	0,1355
15	0,1808	0,0501	0,1307
16	0,1875	0,0502	0,1373
17	0,1822	0,0508	0,1314
18	0,1901	0,0492	0,1409
19	0,1885	0,0482	0,1403
20	0,1917	0,0486	0,1431
<b>Soma:</b>	<b>3,7398</b>	<b>0,9906</b>	<b>2,7492</b>

**Média:** 0,1375g

**Limite Superior:** 0,1512g

**Limite Inferior:** 0,1237g

**Máximo:** 0,0056g

**Mínimo:** - 0,0068g

**Desvio Padrão:** 0,00339

**Coefficiente de variação:** 0,024673 ----- 2,47%

**Peso Médio Farmácia B**

	<b>Peso Cap. Cheia(g)</b>	<b>Peso Cap. Vazia(g)</b>	<b>Diferença Cheia – Vazia (g)</b>
<b>1</b>	0,2038	0,0474	0,1564
<b>2</b>	0,2116	0,0489	0,1627
<b>3</b>	0,2045	0,0475	0,1570
<b>4</b>	0,2049	0,0475	0,1574
<b>5</b>	0,2041	0,0485	0,1556
<b>6</b>	0,2132	0,0482	0,1650
<b>7</b>	0,2039	0,0474	0,1565
<b>8</b>	0,2038	0,0478	0,156
<b>9</b>	0,2050	0,0481	0,1569
<b>10</b>	0,2149	0,0471	0,1678
<b>11</b>	0,2053	0,0475	0,1578
<b>12</b>	0,2084	0,0477	0,1607
<b>13</b>	0,2030	0,0480	0,155
<b>14</b>	0,2097	0,0480	0,1617
<b>15</b>	0,1962	0,0468	0,1494
<b>16</b>	0,2090	0,0481	0,1609
<b>17</b>	0,1989	0,0475	0,1514
<b>18</b>	0,1999	0,0482	0,1517
<b>19</b>	0,2087	0,0467	0,162
<b>20</b>	0,2023	0,0468	0,1555
<b>Soma:</b>	<b>4,1111</b>	<b>0,9537</b>	<b>3,1574</b>

**Média:** 0,1579g**Limite Superior:** 0,1737g**Limite Inferior:** 0,1421g**Máximo:** 0,0099g**Mínimo:** - 0,0085g**Desvio Padrão:** 0,00460**Coefficiente de variação:** 0,029130 ----- 2,91%



### Peso Médio Farmácia C

	Peso Cap. Cheia(g)	Peso Cap. Vazia(g)	Diferença Cheia – Vazia (g)
1	0,1984	0,0467	0,1517
2	0,2002	0,0469	0,1533
3	0,2014	0,0475	0,1539
4	0,2032	0,0473	0,1559
5	0,1992	0,0463	0,1529
6	0,1953	0,0476	0,1477
7	0,2028	0,0463	0,1565
8	0,2037	0,0466	0,1571
9	0,1984	0,0478	0,1506
10	0,205	0,0458	0,1592
11	0,2027	0,0469	0,1558
12	0,2002	0,0459	0,1543
13	0,1930	0,0455	0,1475
14	0,2033	0,0481	0,1552
15	0,2027	0,0471	0,1556
16	0,2030	0,0469	0,1561
17	0,2003	0,0471	0,1532
18	0,2093	0,0470	0,1623
19	0,2010	0,0468	0,1542
20	0,2098	0,0474	0,1624
<b>Soma:</b>	<b>4,0329</b>	<b>0,9375</b>	<b>3,0954</b>

**Média:** 0,1548g

**Limite Superior:** 0,1702g

**Limite Inferior:** 0,1393g

**Máximo:** 0,0076g

**Mínimo:** - 0,0073g

**Desvio Padrão:** 0,00389

**Coefficiente de variação:** 0,025113 ----- 2,51%

**Peso Médio Farmácia D**

	<b>Peso Cap. Cheia(g)</b>	<b>Peso Cap. Vazia(g)</b>	<b>Diferença Cheia – Vazia (g)</b>
<b>1</b>	0,2179	0,0636	0,1543
<b>2</b>	0,2099	0,0623	0,1476
<b>3</b>	0,2235	0,0676	0,1559
<b>4</b>	0,2183	0,0642	0,1541
<b>5</b>	0,2170	0,0643	0,1527
<b>6</b>	0,2170	0,0662	0,1508
<b>7</b>	0,2197	0,0634	0,1563
<b>8</b>	0,2147	0,0612	0,1535
<b>9</b>	0,2209	0,0633	0,1576
<b>10</b>	0,2257	0,0632	0,1625
<b>11</b>	0,2210	0,0674	0,1536
<b>12</b>	0,2193	0,0616	0,1577
<b>13</b>	0,2184	0,0643	0,1541
<b>14</b>	0,2200	0,0623	0,1577
<b>15</b>	0,2173	0,062	0,1553
<b>16</b>	0,2111	0,0648	0,1463
<b>17</b>	0,2153	0,0617	0,1536
<b>18</b>	0,2224	0,0646	0,1578
<b>19</b>	0,2202	0,0629	0,1573
<b>20</b>	0,2176	0,0639	0,1537
<b>Soma:</b>	<b>4,3672</b>	<b>1,2748</b>	<b>3,0924</b>

**Média:** 0,1546g**Limite Superior:** 0,1701g**Limite Inferior:** 0,1392g**Máximo:** 0,0079g**Mínimo:** - 0,0083g**Desvio Padrão:** 0,00365**Coefficiente de variação:** 0,023636 ----- 2,36%

### Peso Médio Medicamento Similar

	Peso Cap. Cheia(g)	Peso Cap. Vazia(g)	Diferença Cheia – Vazia (g)
1	0,1812	0,0543	0,1269
2	0,1760	0,0546	0,1214
3	0,1812	0,0521	0,1291
4	0,1819	0,0551	0,1268
5	0,1806	0,055	0,1256
6	0,1813	0,054	0,1273
7	0,1758	0,0531	0,1227
8	0,1811	0,0557	0,1254
9	0,1796	0,0506	0,1290
10	0,1749	0,0514	0,1235
11	0,1776	0,0558	0,1218
12	0,1763	0,0519	0,1244
13	0,1753	0,0540	0,1213
14	0,1747	0,0513	0,1234
15	0,1805	0,0547	0,1258
16	0,1813	0,0544	0,1269
17	0,1802	0,0544	0,1258
18	0,17998	0,0540	0,12598
19	0,1756	0,0514	0,1242
20	0,1825	0,0557	0,1268
<b>Soma:</b>	<b>3,5776</b>	<b>1,0735</b>	<b>2,5041</b>

**Média:** 0,1252g

**Limite Superior:** 0,13771g

**Limite Inferior:** 0,1127g

**Máximo:** 0,0039g

**Mínimo:** - 0,0039g

**Desvio Padrão:** 0,00231

**Coefficiente de variação:** 0,018480 ----- 1,85%

**Peso Médio Medicamento Referência**

	<b>Peso Cap. Cheia(g)</b>	<b>Peso Cap. Vazia(g)</b>	<b>Diferença Cheia – Vazia (g)</b>
<b>1</b>	0,2749	0,0452	0,2297
<b>2</b>	0,286	0,0472	0,2388
<b>3</b>	0,2795	0,0461	0,2334
<b>4</b>	0,2804	0,0469	0,2335
<b>5</b>	0,2790	0,0466	0,2324
<b>6</b>	0,2813	0,0469	0,2344
<b>7</b>	0,2704	0,0459	0,2245
<b>8</b>	0,2786	0,0461	0,2325
<b>9</b>	0,2648	0,047	0,2178
<b>10</b>	0,283	0,0446	0,2384
<b>11</b>	0,2844	0,0468	0,2376
<b>12</b>	0,2706	0,0474	0,2232
<b>13</b>	0,2765	0,0460	0,2305
<b>14</b>	0,2802	0,0464	0,2338
<b>15</b>	0,2754	0,0473	0,2281
<b>16</b>	0,2776	0,0452	0,2324
<b>17</b>	0,283	0,0469	0,2361
<b>18</b>	0,2878	0,0475	0,2403
<b>19</b>	0,2723	0,0476	0,2247
<b>20</b>	0,2785	0,0467	0,2318
<b>Soma:</b>	<b>5,5642</b>	<b>0,9303</b>	<b>4,6339</b>

**Média:** 0,2317g**Limite Superior:** 0,2549g**Limite Inferior:** 0,2085g**Máximo:** 0,0086g**Mínimo:** - 0,00139g**Desvio Padrão:** 0,00575**Coefficiente de variação:** 0,024805 ----- 2,48%

## Anexo B – Dados dos Doseamentos

### Equações utilizadas

$$\text{Teor\%} = \frac{\text{Conc. P} \times \text{ABS A}}{\text{Conc. A} \times \text{ABS P}} \times 100$$

$$[\text{Fármaco}] = \text{ABS A} \times \frac{\text{Con. P}}{\text{ABS P}}$$

Onde: **ABS. A:** Absorbância da amostra; **ABS. P:** Absorbância do padrão; **Conc. A:** Concentração da amostra; **Conc. P:** Concentração do padrão.

### Doseamento Farmácia A

Peso Cápsulas Cheias	3,7487			
20 unidades:				
Peso Cápsulas Vazias	0,9949			
20 unidades:				
Cheias - Vazias:	2,7538			
Dividido número de cápsulas:	0,13769g	Peso que contém 20 mg de Fluoxetina		
	0,13769g	20	mg	
	X	15	mg	
X =	0,1032675g	Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina		
<u>ABSORBÂNCIA</u>				
				Média
Amostra 01 -	0,053	0,053	0,055	0,054
Amostra 02 -	0,054	0,052	0,053	0,0530
Amostra 03 -	0,053	0,052	0,054	0,053
			Média	0,053
		Padrão [0,0015mg/mL)	Média	0,056
Doseamento				
	Concentração			(%)
	0,00142			94,48%

## Doseamento Farmácia B

Peso Cápsulas Cheias	4,1149			
20 unidades:				
Peso Cápsulas Vazias	0,9588			
20 unidades:				
Cheias - Vazias:	3,1561			
Dividido número de cápsulas:	0,157805g	Peso que contém 20 mg de Fluoxetina		
	0, 157805g	20	mg	
	X	15	mg	
X =	0,11835375g	Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina		
	(0,1184)			
<b><u>ABSORBÂNCIA</u></b>				
				Média
Amostra 01 -	0,06	0,058	0,06	0,059
Amostra 02 -	0,059	0,058	0,057	0,058
Amostra 03 -	0,059	0,057	0,056	0,057
			Média	0,058
	Padrão [0,0015mg/mL)	Média	0,056	
<b>Doseamento</b>				
	Concentração	(%)		
	0.00155	103.35%		

## Doseamento Farmácia C

<b>Peso Cápsulas Cheias</b>	<b>4,0267</b>			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Peso Cápsulas Vazias</b>	0,9429			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Cheias - Vazias:</b>	3,0838			
<b>Dividido número de cápsulas:</b>	0,15419g	Peso que contém 20 mg de Fluoxetina		
	<b>0,15419g</b>	20	mg	
	<b>X</b>	15	mg	
<b>X =</b>	<b>0,1156425g</b>	Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina		
	(0,1156)			
<b><u>ABSORBÂNCIA</u></b>				
				Média
<b>Amostra 01 -</b>	0,054	0,056	0,054	0,055
<b>Amostra 02 -</b>	0,055	0,056	0,056	0,056
<b>Amostra 03 -</b>	0,054	0,056	0,054	0,055
			<b>Média</b>	<b>0,055</b>
		<b>Padrão [0,0015mg/mL)</b>	<b>Média</b>	<b>0,056</b>
<b>Doseamento</b>				
	<b>Concentração</b>	<b>(%)</b>		
	<b>0,00146</b>	<b>97,63%</b>		

## Doseamento Farmácia D

Peso Cápsulas Cheias	4,3690			
20 unidades:				
Peso Cápsulas Vazias	1,2841			
20 unidades:				
Cheias - Vazias:	3,0849			
Dividido número de cápsulas:	0,154245g	Peso que contém 20 mg de Fluoxetina		
	0,154245g	20	mg	
	X	15	mg	
X =	0,11568375g	Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina		
	(0,1157)			
<u>ABSORBÂNCIA</u>				
				Média
Amostra 01 -	0,055	0,056	0,055	0,055
Amostra 02 -	0,055	0,054	0,053	0,054
Amostra 03 -	0,053	0,055	0,053	0,054
			Média	0,054
		Padrão [0,0015mg/mL)	Média	0,056
Doseamento				
Concentração			(%)	
0.00145			96.45%	



### Doseamento Medicamento Similar

<b>Peso Cápsulas Cheias</b>	<b>3,5933</b>			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Peso Cápsulas Vazias</b>	<b>1,0823</b>			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Cheias - Vazias:</b>	<b>2,5110</b>			
<b>Dividido número de cápsulas:</b>	<b>0,12555g</b>	<b>Peso que contém 20 mg de Fluoxetina</b>		
	<b>0,12555g</b>	<b>20</b>	<b>mg</b>	
	<b>X</b>	<b>15</b>	<b>mg</b>	
<b>X =</b>	<b>0,0941625g</b>	<b>Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina</b>		
	<b>(0,0942)</b>			
<b><u>ABSORBÂNCIA</u></b>				
				<b>Média</b>
<b>Amostra 01 -</b>	<b>0,058</b>	<b>0,055</b>	<b>0,057</b>	<b>0,057</b>
<b>Amostra 02 -</b>	<b>0,054</b>	<b>0,056</b>	<b>0,054</b>	<b>0,055</b>
<b>Amostra 03 -</b>	<b>0,053</b>	<b>0,058</b>	<b>0,056</b>	<b>0,056</b>
			<b>Média</b>	<b>0,056</b>
		<b>Padrão [0,0015mg/mL)</b>	<b>Média</b>	<b>0,056</b>
<b>Doseamento</b>				
	<b>Concentração</b>	<b>(%)</b>		
	<b>0,00148</b>	<b>98,82%</b>		

### Doseamento Medicamento Referência

<b>Peso Cápsulas Cheias</b>	<b>5,5615</b>			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Peso Cápsulas Vazias</b>	<b>0,9425</b>			
<b>20 unidades:</b>				
<b>Cheias - Vazias:</b>	<b>4,6190</b>			
<b>Dividido número de cápsulas:</b>	<b>0,23095g</b>	<b>Peso que contém 20 mg de Fluoxetina</b>		
	<b>0,23095g</b>	<b>20</b>	<b>mg</b>	
	<b>X</b>	<b>15</b>	<b>mg</b>	
<b>X =</b>	<b>0,1732125g</b>	<b>Peso equivalente a 15 mg de Fluoxetina</b>		
	<b>(0,1732)</b>			
<b><u>ABSORBÂNCIA</u></b>				
				<b>Média</b>
<b>Amostra 01 -</b>	<b>0,055</b>	<b>0,057</b>	<b>0,057</b>	<b>0,056</b>
<b>Amostra 02 -</b>	<b>0,057</b>	<b>0,056</b>	<b>0,056</b>	<b>0,056</b>
<b>Amostra 03 -</b>	<b>0,056</b>	<b>0,055</b>	<b>0,056</b>	<b>0,056</b>
			<b>Média</b>	<b>0,056</b>
		<b>Padrão [0,0015mg/mL)</b>	<b>Média</b>	<b>0,056</b>
<b>Doseamento</b>				
	<b>Concentração</b>	<b>(%)</b>		
	<b>0,00149</b>	<b>99,61%</b>		

## Anexo C –Dados das Uniformidades de Doses Unitárias

### Uniformidade de Doses Unitárias Farmácia A

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,052	0,0014	92,86%
0,053	0,0014	94,64%
0,055	0,0015	98,21%
0,053	0,0014	94,64%
0,057	0,0015	101,79%
0,052	0,0014	92,86%
0,047	0,0013	83,93%
0,054	0,0014	96,43%
0,054	0,0014	96,43%
0,057	0,0015	101,79%
<b>Média</b>		<b>95,36%</b>
<b>DDR</b>		<b>5,11%</b>

### Uniformidade de Doses Unitárias Farmácia B

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,061	0,0016	108,93%
0,058	0,0016	103,57%
0,066	0,0018	117,86%
0,063	0,0017	112,50%
0,063	0,0017	112,50%
0,064	0,0017	114,29%
0,055	0,0015	98,21%
0,063	0,0017	112,50%
0,057	0,0015	101,79%
0,058	0,0016	103,57%
<b>Média</b>		<b>108,57%</b>
<b>DDR</b>		<b>5,89%</b>

### Uniformidade de Doses Unitárias Farmácia C

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,057	0,0015	101,79%
0,054	0,0014	96,43%
0,055	0,0015	98,21%
0,057	0,0015	101,79%
0,058	0,0016	103,57%
0,060	0,0016	107,14%
0,054	0,0014	96,43%
0,065	0,0017	116,07%
0,055	0,0015	98,21%
0,061	0,0016	108,93%
<b>Média</b>		<b>102,86%</b>
<b>DDR</b>		<b>5,82%</b>

### Uniformidade de Doses Unitárias Farmácia D

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,055	0,0015	98,21%
0,054	0,0014	96,43%
0,061	0,0016	108,93%
0,053	0,0014	94,64%
0,060	0,0016	107,14%
0,058	0,0016	103,57%
0,061	0,0016	108,93%
0,061	0,0016	108,93%
0,06	0,0016	107,14%
0,053	0,0014	94,64%
<b>Média</b>		<b>102,86%</b>
<b>DDR</b>		<b>5,72%</b>

### Uniformidade de Doses Unitárias Medicamento Similar

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,060	0,0016	107,14%
0,060	0,0016	107,14%
0,063	0,0017	112,50%
0,062	0,0017	110,71%
0,064	0,0017	114,29%
0,061	0,0016	108,93%
0,057	0,0015	101,79%
0,063	0,0017	112,50%
0,056	0,0015	100,00%
0,057	0,0015	101,79%
<b>Média</b>		<b>107,68%</b>
<b>DDR</b>		<b>4,69%</b>

### Uniformidade de Doses Unitárias Medicamento Referência

ABS Média	[Fármaco]	Teor de Fluoxetina(%)
0,057	0,0015	101,79%
0,058	0,0016	103,57%
0,061	0,0016	108,93%
0,067	0,0018	119,64%
0,062	0,0017	110,71%
0,054	0,0014	96,43%
0,061	0,0016	108,93%
0,059	0,0016	105,36%
0,061	0,0016	108,93%
0,057	0,0015	101,79%
<b>Média</b>		<b>106,61%</b>
<b>DDR</b>		<b>5,96%</b>

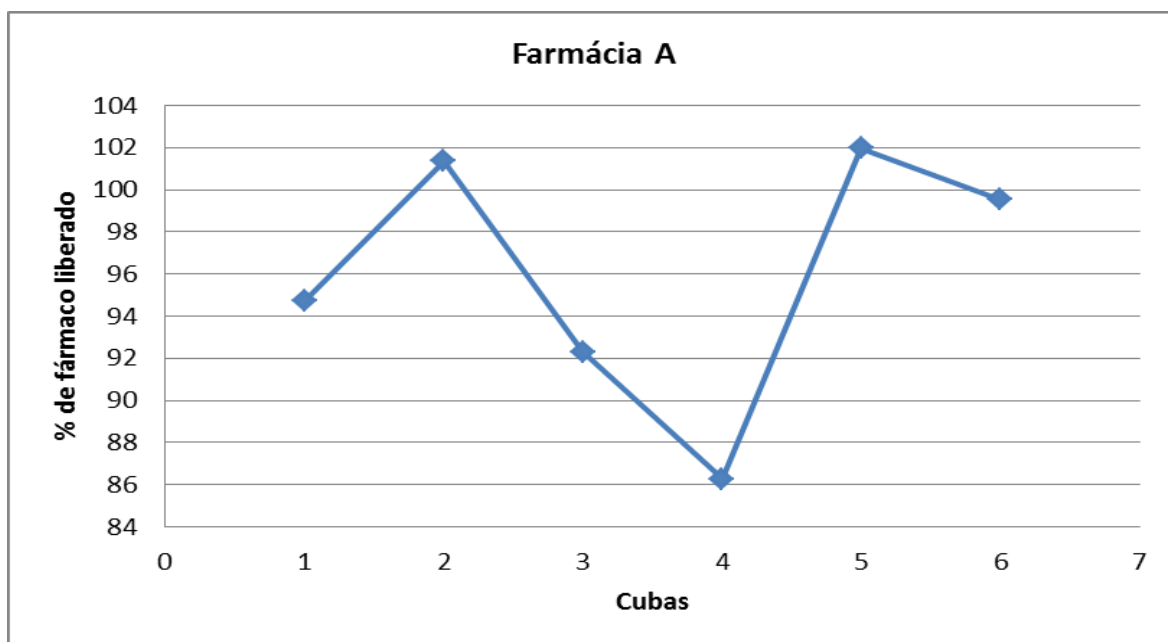
## Anexo D –Dados das Dissoluções

### Dados da Dissolução da Farmácia A

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,157	0,0210	94,72
2	0,168	0,0225	101,35
3	0,153	0,0205	92,30
4	0,143	0,0192	86,27
5	0,169	0,0226	101,95
6	0,165	0,0221	99,54

<b>Média</b>	<b>0,0213</b>	<b>96,02</b>
<b>DP</b>	0,00124	5,5774
<b>DPR</b>	5,81%	5,81%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056

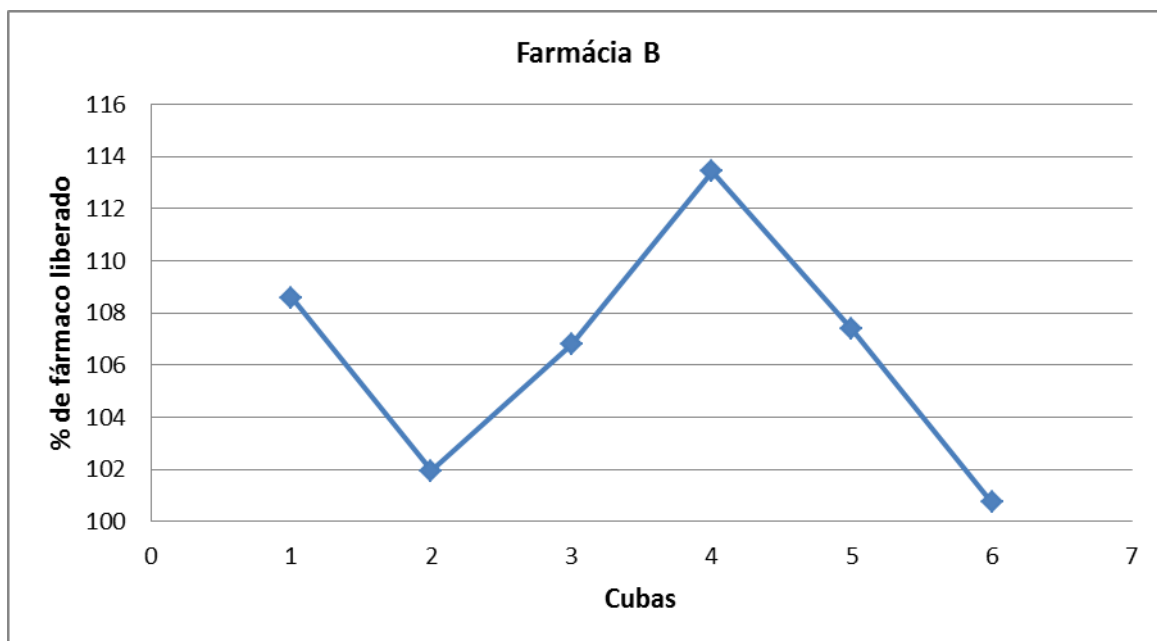


### Dados da Dissolução da Farmácia B

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,18	0,0241	108,59
2	0,169	0,0226	101,95
3	0,177	0,0237	106,78
4	0,188	0,0252	113,42
5	0,178	0,0238	107,38
6	0,167	0,0224	100,75

<b>Média</b>	<b>0,0236</b>	<b>106,48</b>
<b>DP</b>	0,00094	4,2194
<b>DPR</b>	3,96%	3,96%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056

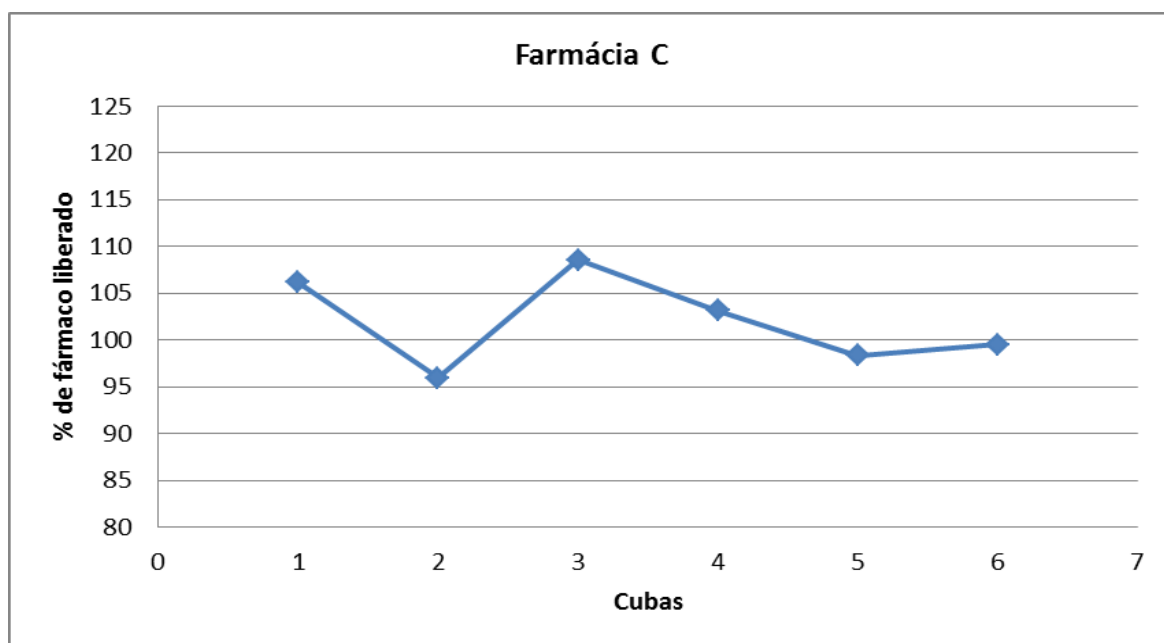


### Dados da Dissolução da Farmácia C

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,176	0,0236	106,18
2	0,159	0,0213	95,92
3	0,180	0,0241	108,59
4	0,171	0,0229	103,16
5	0,163	0,0218	98,33
6	0,165	0,0221	99,54

<b>Média</b>	<b>0,0226</b>	<b>101,95</b>
<b>DP</b>	0,00099	4,4469
<b>DPR</b>	4,36%	4,36%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056



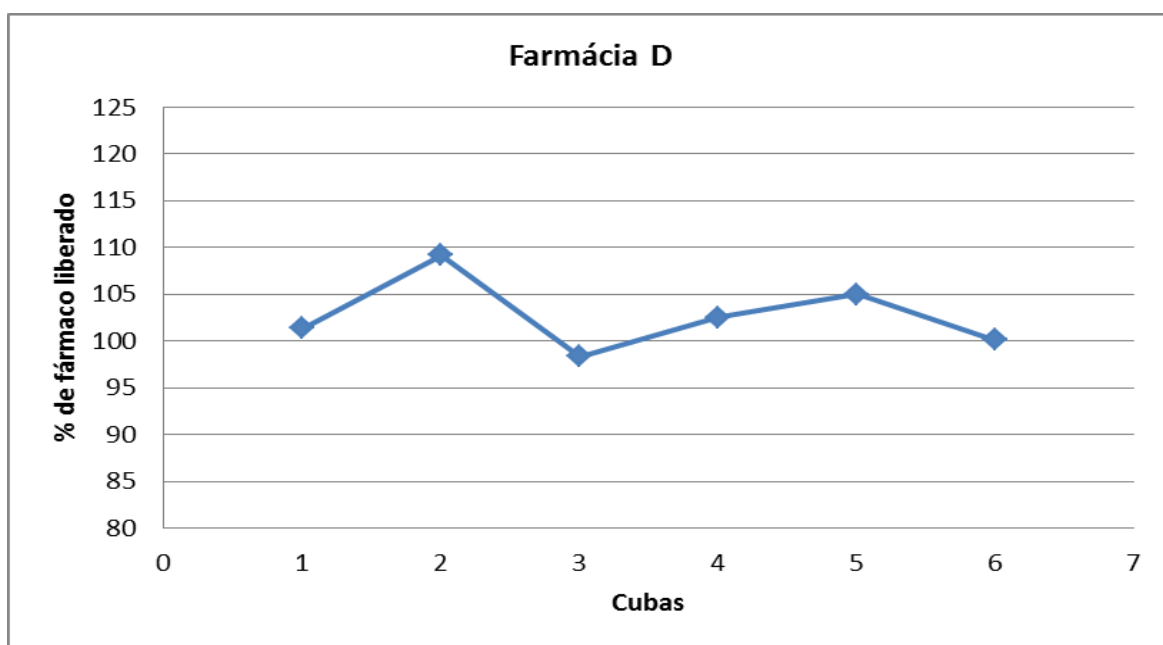


### Dados da Dissolução da Farmácia D

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,168	0,0225	101,35
2	0,181	0,0242	109,19
3	0,163	0,0218	98,33
4	0,17	0,0228	102,56
5	0,174	0,0233	104,97
6	0,166	0,0222	100,14

<b>Média</b>	<b>0,0228</b>	<b>102,76</b>
<b>DP</b>	0,00078	3,5292
<b>DPR</b>	3,43%	3,43%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056

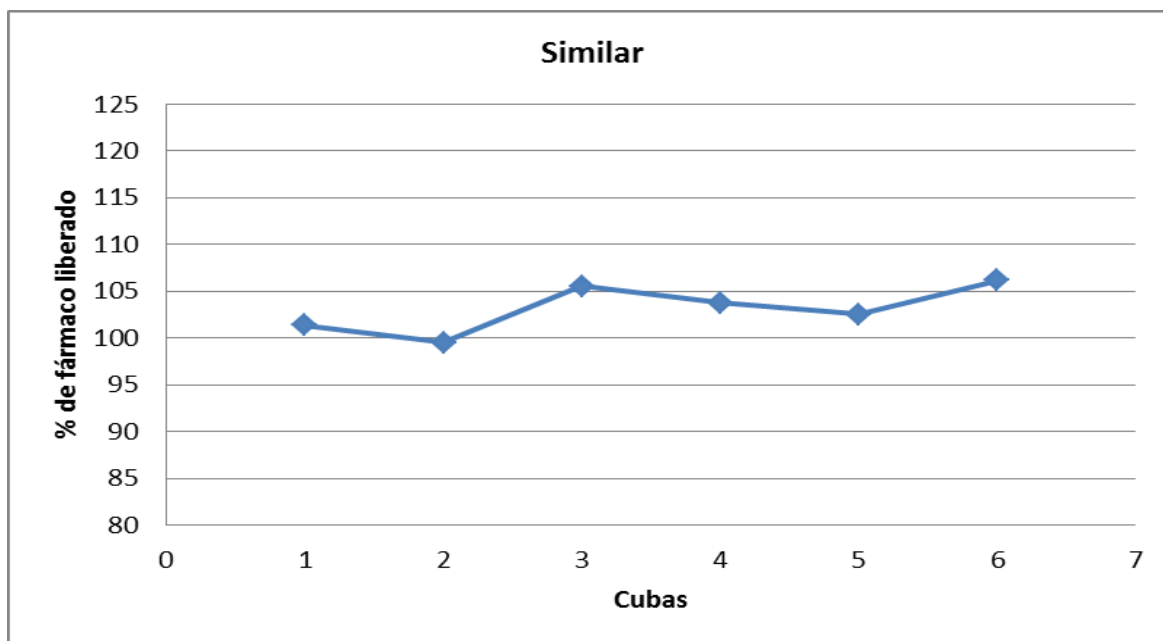


### Dados da Dissolução do Medicamento Similar

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,168	0,0225	101,35
2	0,165	0,0221	99,54
3	0,175	0,0234	105,57
4	0,172	0,0230	103,76
5	0,17	0,0228	102,56
6	0,176	0,0236	106,18

<b>Média</b>	<b>0,0229</b>	<b>103,16</b>
<b>DP</b>	0,00051	2,3104
<b>DPR</b>	2,24%	2,24%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056



### Dados da Dissolução do Medicamento Referência

Cuba	ABS	[fármaco]	%
1	0,138	0,0185	83,25
2	0,142	0,0190	85,67
3	0,150	0,0201	90,49
4	0,144	0,0193	86,87
5	0,141	0,0189	85,06
6	0,151	0,0202	91,10

<b>Média</b>	<b>0,0193</b>	<b>87,07</b>
<b>DP</b>	0,00063	2,8439
<b>DPR</b>	3,27%	3,27%

Padrão	
□	0,0015
ABS	0,056

